

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.016

文章编号: 1005-8982(2016)03-0076-06

临床论著

基线血浆基质金属蛋白酶 -1 含量与冠状动脉造影术患者全死因死亡率的相关性分析

李强, 郑颖, 羊慧君, 黄康

(海南省海口市人民医院 心内科, 海南 海口 570208)

摘要:目的 探讨基线血浆基质金属蛋白酶 -1(MMP-1)水平对经冠状动脉造影术确诊或疑似冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)男性患者的远期预后意义。**方法** 检测 364 例接受冠状动脉造影术男性患者的基线血浆 MMP-1 水平,随访术后 5 年患者的全因死亡,并分析基线血浆 MMP-1 含量与患者 5 年期全因死亡率的相关性。**结果** 经多种基线临床指标、血管造影指标和生化指标校正后,基线血浆 MMP-1 水平是冠状动脉造影术患者 5 年期全因死亡率的独立预测因素[HR=1.49(95%CI:1.23,1.80) $P=0.000$]。另外 3 个多变量模型包含一系列具有明确预后意义的生物标志物,如人基质裂解素 -2(ST2)、生长分化因子 -15(GDF-15)、胱抑素 C、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、髓过氧化物酶、基质金属蛋白酶抑制剂 -1(TIMP-1)、脂联素、红细胞分布宽度(RDW)、红蛋白和促红细胞生成素,研究证实 MMP-1 仍然是 5 年期全因死亡率的独立预测因素。仅对 180 例急性冠状动脉综合征患者进行分析,也得到类似结果。**结论** 基线 MMP-1 含量升高与经冠状动脉造影术确诊或疑似冠心病患者长期全因死亡率风险增加相关。

关键词: 基质金属蛋白酶 -1;生物标志物;急性冠脉综合征;预后;死亡率

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Relation of baseline plasma MMP-1 level with all-cause mortality in patients undergoing coronary angiography

Qiang Li, Ying Zheng, Hui-jun Yang, Kang Huang

(Department of Cardiology, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China)

Abstract: Objectives To investigate the long-term prognostic significance of baseline plasma MMP-1 level in a group of well-characterized male patients with known or suspected coronary artery disease, including those presenting with the acute coronary syndrome. **Methods** Baseline plasma MMP-1 level was measured in 364 male patients who received coronary angiography and were followed up prospectively for 5 years for the development of all-cause mortality. **Results** After adjustment for a variety of baseline clinical, angiographic and laboratory parameters, baseline plasma MMP-1 level (analyzed as a continuous variable) was an independent predictor of all-cause mortality in 5 years [HR = 1.49, (95% CI: 1.23, 1.80), $P = 0.000$]. Furthermore, in 3 additional multivariate models that included a wide variety of contemporary biomarkers with established prognostic significance (i.e., Stromelysin-2, GDF-15, cystatin C, hs-CRP, myeloperoxidase, TIMP-1, adiponectin, red blood cell volume distribution width, hemoglobin, and erythropoietin), MMP-1 remained an independent predictor of all-cause mortality in 5 years. Similar results were obtained when the analyses were restricted to the subpopulation of patients presenting with acute coronary syndrome. **Conclusions** Elevated level of MMP-1 is associated with an increased risk of long-term all-cause mortality in patients with known or suspected coronary disease that is independent of a variety of clinical, angiographic, laboratory variables, including a whole host of contemporary biomarkers with established prognostic significance representing multiple different pathophysiologic processes.

收稿日期: 2015-10-27

[通信作者] 郑颖, E-mail: 13876033222@139.com

Keywords: matrix metalloproteinase 1; biomarker; acute coronary syndrome; prognosis; mortality

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是与动脉斑块失稳有关的细胞外基质降解酶家族^[1]。巨噬细胞、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 和内皮细胞等细胞应答炎症刺激时,表达基质金属蛋白酶家族成员^[2]。基质金属蛋白酶-1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1) 是间质胶原酶,也是负责胶原降解的主要酶类。动脉粥样硬化斑块的易损肩部区域和泡沫细胞形成区域中容易检测到 MMP-1,通常与已降解胶原片段共同定位于该区域。因此,MMP-1 与斑块负荷具有相关性。此外,血小板接触凝血酶后能够释放 MMP-1,其能直接裂解血小板表面蛋白酶激活受体 1 (protease activated receptor 1, PAR1)^[3]。PAR1 是通过丝氨酸蛋白酶凝血酶裂解 N 端外结构域,进行经典活化的 G 蛋白偶联受体^[4]。故其能不依赖凝血酶 PAR1 途径,活化血小板。总之,MMP-1 可通过不同但互补的机制,即血管壁基质降解和对 PAR1、血小板活化的凝血酶非依赖作用,在动脉粥样硬化及其并发症方面发挥致病作用。

以往研究表明,MMP-1 与动脉粥样硬化的发生、发展具有一定的相关性^[5-7],但迄今尚无学者专门研究基线血浆 MMP-1 水平对缺血性心脏病患者的预后意义。本研究纳入一组具有显著特征的急性冠状动脉综合征或疑似冠状动脉粥样硬化性心脏病 (以下简称冠心病) 男性患者,拟接受冠状动脉血管造影术。本研究通过检测患者的基线血浆 MMP-1 含量,探讨基线血浆 MMP-1 含量对其远期预后价值。本研究另一个目的是比较 MMP-1 与目前常规使用的其他生物标志物对冠心病患者的预后价值,以更好地描述 MMP-1 的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2009 年 1 月-2010 年 10 月因冠状动脉造影在本院心内科住院的患者。排除消化道活动性出血或血红蛋白浓度 $<8 \text{ mg/dl}$ 的患者。523 例男性患者连续行诊断性冠状动脉造影。其中,50 例患者失访,84 例患者不愿意或无法提供知情同意书,389 例患者参与本研究,389 例患者中 25 例患者未获得 MMP-1 值。最终,364 例接受冠状动脉造影术的患者纳入本研究,另外还分析 180 例因急性冠状动脉

综合征 (ST 段抬高心肌梗死占 12%,非 ST 段抬高心肌梗死占 43%,不稳定型心绞痛占 45%) 行诊断性冠状动脉造影患者的临床特征。

1.2 标本采集及检测

注射造影剂前和造影术中采集行冠状动脉造影术患者的空腹静脉血。 4°C 、 4 g 离心 10 min ,血浆分装至 1.5 ml 离心管,置入 -70°C 冰箱贮存,以备后续检测使用。采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血浆高敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、N 末端前 B 型利钠肽、髓过氧化物酶 (Myeloperoxidase, MPO)、脂联素、总基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases 1, TIMP-1)、生长转化因子-15 (growth differentiation factor 15, GDF-15)、人基质裂解素-2 (human stromelysin-2, ST2)、胱抑素 C、促红细胞生成素和 MMP-1 含量。所有患者进行随访以获取全因死亡率。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,患者根据基线 MMP-1 含量分成三分位组,分别为 $\text{MMP-1} \leq 0.503 \text{ ng/ml}$ 组, $\text{MMP-1} 0.503 \sim 1.082 \text{ ng/ml}$ 组, $\text{MMP-1} \geq 1.082 \text{ ng/ml}$ 组。连续变量的概括性统计以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 和中值 (及四分位数间距) 表示,用 Kruskal-Wallis 非参数检验对 3 组进行比较。所有生物标志物进行对数转换和归一化,以减少数据偏度和峰度。分类数据以频率和百分数概括,并行 χ^2 检验或 Fisher 精确检验对 3 组进行比较。

单因素 Cox 比例风险回归法分析患者 60 个月全因死亡率预测因子,结果以危险比 (hazard ratio, HR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, IC) 表示。分析全组患者各临床指标、血管造影指标和生化指标 (包括生物标志物) 与全因死亡率的相关性;随后将未经校正的预测因子 ($P < 0.05$) 放入多因素 Cox 比例风险回归模型,后退淘汰法确定独立预测因子。所有生物标志物采用连续变量分析,危险比表示各对数转换生物标志物中某一标准偏差的增加量。全组患者及急性冠状动脉综合征患者建立 4 种不同多因素模型。第一个模型仅对基线临床指标、血管造影指标和生化指标进行校正。其他 3 个仅包括生物标志物进行校正 [hs-CRP、MPO、胱抑素 C、ST2、NT-proBNP、脂联素、TIMP-1、血红蛋白、红细胞

分布宽度(red cell volume distribution width, RDW)和促红细胞生成素]。共线性统计各生物标志物,建立 3 个不同的仅包括生物标志物的模型,以免包含任意两个秩相关系数 >0.5 的标志物。通过比较 MMP-1 和目前常规使用的其他生物标志物对的预后意义,更好地理解 MMP-1 预测能力的病理生理基础。

绘制患者 60 个月内全因死亡率的生存曲线图。Log-rank 检验比较,根据 MMP-1 三分位数分组特征,

用双侧检验,总体显著性水平 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

364 例男性患者参与本研究,纪录和获取 5 年内受试者全死因死亡率。根据高、中、低 MMP-1 含量将受试者分为 3 组,各组患者基线临床、生化和造影特征见附表。

附表 3 组患者一般资料比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	早发冠心病家族史例 (%)	糖尿病例 (%)	高血压例 (%)	有吸烟史例 (%)	目前吸烟例 (%)	高脂血症例 (%)	使用贝特类药物例 (%)
第 1 组 (MMP-1 \leq 0.503 ng/ml) ($n=121$)	62.6 \pm 10.2	37 (30.6)	51 (42.2)	95 (78.5)	98 (81.0)	39 (32.2)	69 (57.0)	7 (5.8)
第 2 组 (MMP-1 0.503 ~ 1.082 ng/ml) ($n=122$)	65.9 \pm 10.2	31 (25.4)	55 (45.1)	103 (84.4)	97 (79.5)	36 (29.5)	61 (50.0)	5 (4.1)
第 3 组 (MMP-1 \geq 1.082 ng/ml) ($n=121$)	67.1 \pm 9.2	22 (18.2)	53 (43.8)	105 (86.8)	105 (86.8)	42 (34.7)	64 (52.9)	4 (3.3)
P 值	0.041	0.080	0.899	0.207	0.291	0.686	0.544	0.637

组别	发作时 CHF 例 (%)	发作时 MI 例 (%)	使用阿司匹林例 (%)	使用 β 阻滞剂例 (%)	使用血管紧张素 II 受体阻滞剂例 (%)	使用血管紧张素转换酶抑制剂例 (%)	使用他汀类药物例 (%)
第 1 组 (MMP-1 \leq 0.503 ng/ml) ($n=121$)	29 (24.0)	41 (33.9)	106 (87.6)	83 (68.6)	6 (5.0)	70 (57.9)	63 (52.1)
第 2 组 (MMP-1 0.503 ~ 1.082 ng/ml) ($n=122$)	27 (22.1)	28 (23.0)	105 (86.1)	82 (67.2)	9 (7.4)	73 (59.8)	59 (48.4)
第 3 组 (MMP-1 \geq 1.082 ng/ml) ($n=121$)	41 (33.9)	35 (28.9)	97 (80.2)	83 (68.6)	7 (5.8)	76 (62.8)	64 (52.9)
P 值	0.084	0.168	0.238	0.965	0.724	0.730	0.753

组别	左心室功能				以往接受 CABG 术例 (%)	ACS 例 (%)
	左室射血分数 \geq 55% 例 (%)	左室射血分数 45% ~ 54% 例 (%)	左室射血分数 31% ~ 44% 例 (%)	左室射血分数 \leq 30% 例 (%)		
第 1 组 (MMP-1 \leq 0.503 ng/ml) ($n=121$)	43 (38.7)	25 (22.5)	26 (23.4)	17 (15.3)	8 (6.6)	61 (50.4)
第 2 组 (MMP-1 0.503 ~ 1.082 ng/ml) ($n=122$)	45 (38.5)	29 (24.8)	26 (22.2)	17 (14.5)	14 (11.5)	57 (46.7)
第 3 组 (MMP-1 \geq 1.082 ng/ml) ($n=121$)	35 (31.0)	28 (24.8)	32 (28.3)	18 (15.9)	11 (9.1)	62 (51.2)
P 值			0.878		0.418	0.755

组别	ST 段抬高型心肌梗死例 (%)	非 ST 段抬高型心肌梗死例 (%)	不稳定心绞痛例 (%)	患病冠状动脉条数				
				0 例 (%)	1 例 (%)	2 例 (%)	3 例 (%)	4 例 (%)
第 1 组 (MMP-1 \leq 0.503 ng/ml) ($n=121$)	11 (9.1)	30 (24.8)	20 (16.5)	31 (25.6)	24 (19.8)	24 (19.8)	34 (28.1)	8 (6.6)
第 2 组 (MMP-1 0.503 ~ 1.082 ng/ml) ($n=122$)	6 (4.9)	22 (18.0)	29 (23.8)	18 (14.8)	22 (18.0)	35 (28.7)	42 (34.4)	5 (4.1)
第 3 组 (MMP-1 \geq 1.082 ng/ml) ($n=121$)	6 (5.0)	29 (24.0)	27 (22.5)	21 (17.4)	13 (10.7)	35 (28.9)	47 (38.8)	5 (4.1)
P 值	0.308	0.384	0.335			0.107		

组别	ST 段抬高型心肌梗死例 (%)	非 ST 段抬高型心肌梗死例 (%)	不稳定心绞痛例 (%)	BMI / ($\bar{x} \pm s$)
第 1 组 (MMP-1 \leq 0.503 ng/ml) ($n=121$)	11 (9.1)	30 (24.8)	20 (16.5)	29.3 \pm 6.2
第 2 组 (MMP-1 0.503 ~ 1.082 ng/ml) ($n=122$)	6 (4.9)	22 (18.0)	29 (23.8)	29.3 \pm 5.9
第 3 组 (MMP-1 \geq 1.082 ng/ml) ($n=121$)	6 (5.0)	29 (24.0)	27 (22.5)	27.3 \pm 4.8
P 值	0.308	0.384	0.335	0.046

续附表

组别	hs-CRP/ (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	Troponin I / (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	血清肌酐 / (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)	NT-proBNP/ (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	促红细胞生成素 / (g/dl, $\bar{x} \pm s$)	GFR-MDRD/ (%, $\bar{x} \pm s$)	TIMP-1/ (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)
第 1 组 (MMP-1 \leq 0.503 ng/ml) ($n=121$)	20.7 \pm 3.3	13.8 \pm 8.1	1.08 \pm 0.29	1252 \pm 982	16.1 \pm 3.3	83.7 \pm 22.6	81.5 \pm 38.1
第 2 组 (MMP-1 0.503 ~ 1.082 ng/ml) ($n=122$)	26.3 \pm 7.2	5.9 \pm 2.3	1.13 \pm 0.42	1196 \pm 940	13.5 \pm 0.5	82.4 \pm 25.3	87.8 \pm 41.4
第 3 组 (MMP-1 \geq 1.082 ng/ml) ($n=121$)	25.9 \pm 1.9	12.2 \pm 3.3	1.55 \pm 2.10	1591 \pm 1230	19.4 \pm 0.4	76.0 \pm 28.2	110.7 \pm 52.3
P 值	0.196	0.828	0.052	0.025	0.045	0.025	0.001

组别	髓过氧化物酶 / (IU/mg, $\bar{x} \pm s$)	脂联素 / (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	ST2/ (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	胱抑素 C/ (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	GDF-15/ (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	RDW/ (%, $\bar{x} \pm s$)	血红蛋白 / (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)
第 1 组 (MMP-1 \leq 0.503 ng/ml) ($n=121$)	25.3 \pm 3.0	7.5 \pm 5.7	22.9 \pm 13.6	957 \pm 240	1212 \pm 787	14.1 \pm 1.2	13.7 \pm 1.6
第 2 组 (MMP-1 0.503 ~ 1.082 ng/ml) ($n=122$)	22.1 \pm 3.1	7.0 \pm 4.7	23.5 \pm 14.3	1055 \pm 348	1342 \pm 886	13.9 \pm 1.2	13.6 \pm 1.6
第 3 组 (MMP-1 \geq 1.082 ng/ml) ($n=121$)	28.9 \pm 9.8	9.7 \pm 6.9	28 \pm 15.5	1289 \pm 671	1859 \pm 1391	14.9 \pm 2.6	13.1 \pm 1.9
P 值	0.004	0.003	0.004	0.001	0.001	0.009	0.036

注:CHF:充血性心力衰竭(congestive heart failure);MI:心肌梗死(myocardial infarction);CABG:冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting);ACS:急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome);BMI:体重指数(body mass index);NT-proBNP:N 末端脑钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide);GFR-MDRD:肾小球滤过率 MDRD 计算值(glomerular filtration rate-modification of diet in renal disease)

2.2 MMP-1 与基线临床变量及其他生物标志物的相关性

MMP-1 含量升高与年龄增加、体重指数降低、GFR 降低以及血红蛋白值下降有关。MMP-1 水平还与 NT-proBNP、促红细胞生成素、TIMP-1、髓过氧化物酶、脂联素、ST2、胱抑素 C、GDF-15 和 RDW 等水平呈正相关。

2.3 冠状动脉造影术患者临床结局

5 年内 109 例 (29.95%) 患者死亡。单因素分析发现,与 5 年全因死亡率相关的参数包括:早发冠心病家族史、糖尿病、心肌梗死急性加重期、充血性心力衰竭急性加重期、房颤、使用血管紧张素转化酶抑制剂、左室收缩功能、血肌酐、GFR-MDRD、冠状动脉病变支数、冠状动脉搭桥手术史及以连续变量分析的生物标志物 (TIMP-1、hs-CRP、纤维蛋白原、脂联素、NT-proBNP、血红蛋白、促红细胞生成素和 RDW 等)。结合 MMP-1 (连续变量分析),将单因素预测因子放入多因素模型确定 5 年全因死亡率的独立预测因子。模型 1 仅对临床变量和造影变量进行校正,模型 2~4 仅对其他已知生物标志物进行校正。由于 TIMP-1 与胱抑素 C、GDF-15 与胱抑素 C、TIMP-1 与 GDF-15 共线性程度较高 (秩相关系数 = 0.625),故排除在相同多因素模型外。多元回归分析显示,MMP-1 为冠心病患者较强的 5 年全因死亡率独立预测因子。

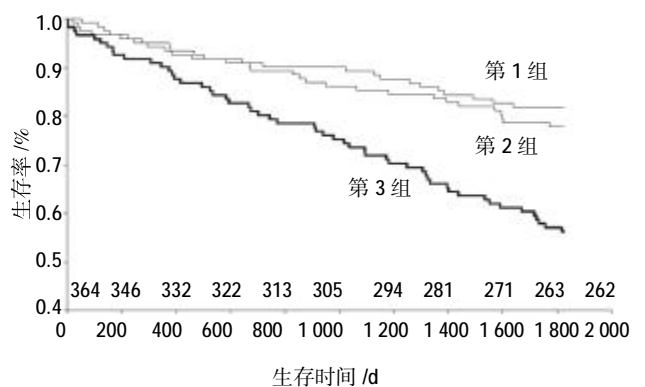
Kaplan-Meier 生存分析表明,MMP-1 最高组患

者存活率明显较低 (见图 1)。经 Log-rank 检验,最低组第 5 年的全因死亡率为 18.2%,中间组为 22.1%,最高组为 43.8% ($\chi^2=12.74, P=0.000$)。

2.4 急性冠状动脉综合征患者临床结局

本研究还分析基线急性冠状动脉综合征患者临床结局与临床特征的相关性,以探讨基线风险对 MMP-1 预测能力的影响。本组 180 例急性冠状动脉综合征患者包括不稳定型心绞痛患者、非 ST 段抬高心肌梗死患者和 ST 段抬高心肌梗死患者。5 年随访期中,59 例患者死亡。

单因素分析发现,与急性冠状动脉综合征患者 5 年全因死亡率相关的参数包括:糖尿病、充血性心力衰竭急性加重期、心肌梗死急性加重期、左室收缩

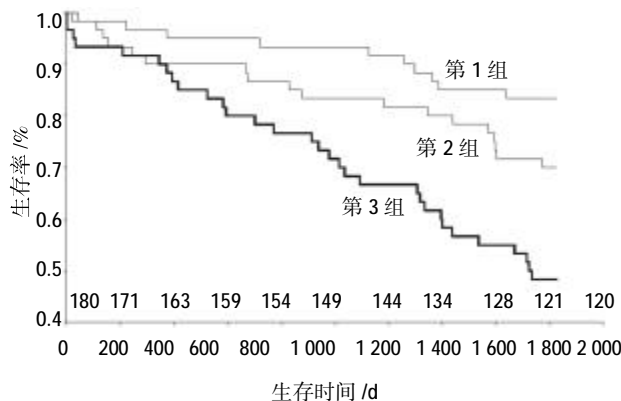


第 1 组: MMP-1 \leq 0.503 ng/ml; 第 2 组: MMP-1 0.503 ~ 1.082 ng/ml; 第 3 组: MMP-1 \geq 1.082 ng/ml

图 1 Kaplan-Meier 生存分析 3 组患者 5 年期生存率

功能、血肌酐、GFR-MDRD、冠状动脉病变支数以及以连续变量分析的生物标志物(TIMP-1、hs-CRP、脂联素、NT-proBNP、血红蛋白和 RDW)($P=0.024$ 、 0.031 、 0.016 、 0.022 、 0.018 、 0.036 、 0.004 、 0.019 、 0.043 、 0.035 、 0.027 、 0.011 和 0.029)。结合 MMP-1(连续变量分析),将单因素预测因子放入多因素模型确定急性冠状动脉综合征患者 5 年全因死亡率的独立预测因子。充血性心力衰竭急性加重期因其与 NT-proBNP 和左室收缩功能的相关性程度高,而不作为多因素模型的协变量。模型 1 仅对临床变量和造影变量进行校正,模型 2~4 仅对其他已知生物标志物进行校正。由于 TIMP-1 与胱抑素 C、GDF-15 与胱抑素 C、TIMP-1 与 GDF-15 共线性程度较高(秩相关系数 >0.5),故排除在相同多因素模型外。与所有受试者分析结果一致的是,MMP-1 也是急性冠状动脉综合征患者较强的 5 年全因死亡率独立预测因子。

Kaplan-Meier 生存分析表明,MMP-1 最高组患者存活率明显较低(见图 2)。经 Log-rank 检验,最低组第 5 年的全因死亡率为 16.7%,中间组为 30.0%,最高组为 51.7%($\chi^2=15.78$, $P=0.000$)。



第 1 组: MMP-1 ≤ 0.503 ng/ml; 第 2 组: MMP-1 $0.503 \sim 1.082$ ng/ml;
第 3 组: MMP-1 ≥ 1.082 ng/ml

图 2 Kaplan-Meier 生存分析 3 组急性冠状动脉综合征患者 5 年期生存率

3 讨论

基质金属蛋白酶类属于锌依赖性肽链内切酶家族,最近已成为血小板、内皮功能及动脉粥样硬化血栓形成疾病的重要介质⁹。MMP-1 是一种间质胶原酶,被认为是负责胶原降解的初级酶⁹⁻¹⁰。MMP-1 在包括血管壁细胞、炎症细胞和血小板等大部分人体

组织中表达。血管壁 MMP-1 的基质降解作用一直被认为在动脉粥样硬化及其并发症发病过程中发挥至关重要的作用。实际上,其与 MMP-1 对动脉粥样硬化血栓形成的作用一致,MMP-1 表达已证实能够增加动脉粥样硬化斑块,特别是斑块易损区域的细胞。此外,血小板可表达其表面的几种金属蛋白酶,包括 MMP-1。MMP-1 已被证实对 PAR1 有激动活性,PAR1 是一种通过丝氨酸蛋白酶凝血酶裂解 N 端外结构域,进行经典活化的 G 蛋白偶联受体¹¹。血小板接触胶原蛋白可激活 MMP-1,MMP-1 反过来直接裂解血小板表面的 PAR1。其反过来引起胶原依赖性血栓形成、动脉血栓形成和凝块回缩。故 MMP-1 可能对动脉粥样硬化的发病有双重作用,使斑块胶原结构不稳定,加上其对血小板的作用诱导促凝血状态。该独特的双重作用可能能够解释本研究中 MMP-1 为何成为心脏病人群中特别强大的独立生物标志物。此外,就该结果的治疗意义而言,用 MMP-1 抑制剂阻滞 MMP-1/PAR-1 途径,可大大减少动脉剥脱动物模型的动脉血栓形成,表明该抑制作用可能是预防动脉血栓形成的早期干预要点。因此,抑制 MMP-1/PAR-1 生物轴可能是治疗血栓形成的一种新途径。

MMP-1 含量升高与确诊或疑似冠心病患者预后不良的相关机制尚不明确。虽然 MMP-1 的预后意义可能与 MMP-1 对血小板的活化作用和 / 或对动脉粥样硬化斑块胶原结构的失稳作用有关,但证实该因果关系远远超出本研究范围。此外,MMP-1 的预测价值实际上可能与其心血管效应无关。例如,MMP-1 已被证实对恶性肿瘤患者具有预后意义¹²⁻¹⁵。最终与绝大多数生物标志物一样,目前尚不清楚 MMP-1 是增加风险的实际介质还是风险标志物。但无论如何,本研究结果证实,MMP-1 是预测长期全因死亡率的新型强大预后生物标志物,其不仅与传统心血管危险因素无关,而且与目前已经证实的其他生物标志物无关。

综上所述,MMP-1 含量升高是大部分接受冠状动脉造影术男性患者(包括急性冠状动脉综合征患者)的显著全因死亡率独立预测因子。研究证实,具有明确预后意义的生物标志物校正后,MMP-1 始终表现为最重要,且是唯一的 5 年全因死亡率独立预测因子。

参 考 文 献:

- [1] Johnson JL, Devel L, Czarny B, et al. A selective matrix metalloproteinase-12 inhibitor retards atherosclerotic plaque development in apolipoprotein E-knockout mice [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2011, 31(3): 528-535.
- [2] 陈孔,曾高峰,唐朝克.巨噬细胞增殖和凋亡与动脉粥样硬化[J].*中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(9): 965-969.
- [3] 刘广花,邓莉,彭礼飞.蛋白酶3及其与疾病的关系研究进展[J].*生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(3): 244-253.
- [4] Trivedi V, Boire A, Tchernychev B, et al. Platelet matrix metalloproteinase-1 mediates thrombogenesis by activating PAR1 at a cryptic ligand site[J]. *Cell*, 2009, 137(2): 332-343.
- [5] 郑芳,鄢盛恺.生物标志物与心血管疾病危险评估[J].*临床检验杂志*, 2013, 31(5): 321-323.
- [6] 郑刚.生物标志物对心力衰竭诊疗价值的现状—来自最新临床研究的证据[J].*中国心血管病研究杂志*, 2013(10): 737-740.
- [7] 张凤美,王素梅,刘树业. BNP、hs-CRP 联合检测在慢性心力衰竭预后评估中的价值[J].*中国实验诊断学*, 2012, 16(8): 1448-1451.
- [8] Cavusoglu E, Marmur JD, Hegde S, et al. Relation of baseline plasma MMP-1 levels to long-term all-cause mortality in patients with known or suspected coronary artery disease referred for coronary angiography[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 268-275.
- [9] Shin DH, Dier U, Melendez JA, et al. Regulation of MMP-1 expression in response to hypoxia is dependent on the intracellular redox status of metastatic bladder cancer cells[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2015, 1852(12): 2593-2602.
- [10] Elkington P, Shiomi T, Breen R, et al. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(5): 1827-1831.
- [11] Wang F, Fisher J, Fishman DA. MMP-1-PAR1 axis mediates LPA-induced epithelial ovarian cancer (EOC) invasion[J]. *Gynecologic Oncology*, 2011, 120(2): 247-255.
- [12] Schütz A, Röser K, Klitzsch J, et al. Lung adenocarcinomas and lung cancer cell lines show association of MMP-1 expression with STAT3 activation[J]. *Translational oncology*, 2015, 8(2): 97-105.
- [13] Lin BC, Du X, Wang QR, et al. MMP-1 and pro-MMP-10 as potential urinary pharmacodynamic biomarkers of FGFR3-targeted therapy in patients with bladder cancer[J]. *Cancer Research*, 2014, 20(24): 6324-6335.
- [14] Weiss MB, Abel V, Mayberry MM, et al. TWIST1 is an ERK1/2 effector that promotes invasion and regulates MMP-1 expression in human melanoma cells[J]. *Cancer Research*, 2012, 72(24): 6382-6392.
- [15] Juncker-jensen A, Deryugina EI, Rimann I, et al. Tumor MMP-1 activates endothelial PAR1 to facilitate vascular intravasation and metastatic dissemination[J]. *Cancer Research*, 2013, 73(14): 4196-4211.

(童颖丹 编辑)