

# 血清 MMP-9, TIMP-1 及 VEGF 水平检测对冠状动脉支架内再狭窄诊断的研究进展

荣钰, 董莉 (内蒙古医科大学附属医院, 呼和浩特 010050)

**摘要:** 目前冠心病患者数量逐年递增, 冠心病已成为全球第1位死亡原因, 其治疗方式多样, 介入治疗是临床普遍使用的方法, 它使得冠心病患者预后良好, 极大程度提高了患者生活质量。但是支架内再狭窄也随之成为一个不可忽略的问题, 然而现阶段没有特异性、灵敏度高的指标可用于预测支架内再狭窄; 大量研究表明, 金属基质蛋白酶-9 (MMP-9) 及金属基质蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1)、血管内皮生长因子 (VEGF) 与冠状动脉支架植入术后支架内再狭窄有密切联系, 该文主要阐述这三种指标的检测在支架内再狭窄诊断中的应用。

**关键词:** 金属基质蛋白酶-9; 金属基质蛋白酶抑制剂-1; 血管内皮生长因子; 支架内再狭窄

**中图分类号:** R543.3; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 01-161-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.039

冠状动脉内支架植入术自1986年Pue和Sigwart在人体内成功植入第1枚金属支架以来得到迅速普及应用, 但随着经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 数目的增加, 支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 也成为一个小问题。裸金属支架时期, 再狭窄率高达17%~32%, 即使在药物涂层支架时代, 再狭窄率仍然可达到10%左右<sup>[1]</sup>。

## 1 支架内再狭窄分类及发生机制

**1.1 ISR 分类** ISR是指PCI术后血管造影显示支架植入后血管段超出50%的直径狭窄 (包括支架两端5mm血管段)<sup>[2]</sup>。临床上主要采用Mehran分型方法<sup>[3]</sup>将ISR分为4型, 分别为I型 (局限型): 狭窄位于支架内或边缘部, 狭窄长度≤10mm; II型 (弥漫型): 狭窄处于支架内, 狭窄长度>10mm; III型 (增生型): 狭窄长度>10mm, 且狭窄扩展到支架外; IV型 (闭塞型): 支架完全闭塞, 心肌梗死溶栓治疗 (TIMI) 血流0级。

**1.2 ISR 发生机制** ISR已经成为困扰临床医师的重要问题<sup>[4-6]</sup>。但ISR发生机制尚不明确, PCI术后对于血管来说是一个炎症反应及修复过程, 过度反应即造成ISR的发生。目前发现ISR可能与以下几种因素有关:

**1.2.1 血管内皮损伤:** 植入的支架或球囊造成血管扩张, 斑块受到挤压, 导致内膜下成分暴露, 血小板大量聚集, 中性粒细胞等炎性细胞局部浸润、活化, 促使再狭窄形成。

**1.2.2 平滑肌细胞 (VSMC) 的增殖及迁移:** 组织学分析显示血管平滑肌细胞占新生内膜细胞的大多数, 当血管受到损伤时, 合成型平滑肌细胞开始大量增殖, 同时表现型由收缩型转化为合成型, 进一

步促使新生内膜增生, 使血管壁增厚, 导致冠状动脉管腔再狭窄。

**1.2.3 血管外基质重构:** 成纤维细胞于血管受损后增殖, 合成细胞外基质 (ECM), 大量金属基质蛋白酶可降解细胞外基质, 引起基质重构, 而在ISR后期, 原有基质降解的同时, 新的基质成分也相应增加, 胶原重新排布与机化, 进一步导致了血管再狭窄的发生。

**1.2.4 炎症反应:** 支架植入后对血管造成牵拉及压迫, 局部形成慢性炎症, 且支架相对于机体属于异物, 可激活机体免疫应答, 促使炎性细胞聚集、活化及炎症因子的释放, 使血管内膜增厚, 再狭窄随之形成<sup>[7]</sup>。

## 2 金属基质蛋白酶-9, 金属基质蛋白酶抑制剂-1, 血管内皮生长因子介绍

**2.1 金属基质蛋白酶-9** 金属基质蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一类依赖钙离子、锌离子的内肽酶大家族, 目前已经发现有26个家族成员, MMPs由多种细胞类型产生, 包括成纤维细胞和平滑肌细胞, 其能够降解细胞外基质成分, 促进血管内皮和VSMC的增殖和迁移。MMPs参与许多病变过程, 如肿瘤浸润转移、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)、再狭窄及冠状动脉硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 等。自从1988年KAI等<sup>[8]</sup>首次报道了外周静脉血中MMPs浓度与冠心病的关系后, 冠状动脉粥样硬化与MMPs的相关性越来越得到大家的关注。BENCH等<sup>[9]</sup>发现人类生理状态下动脉组织的内皮细胞和平滑肌细胞存在多种MMPs及TIMPs的表达, 但都不具备活性, 而当支架植入时对血管造成机械损伤时, 导

**作者简介:** 荣钰 (1993-), 女, 在读研究生, 专业: 临床检验诊断学, E-mail: 986225359@qq.com。

**通讯作者:** 董莉, 女, 主任检验技师, E-mail: dongsuazhi@163.com。

致内皮组织暴露,易损斑块周围有大量炎症细胞浸润(主要为巨噬细胞、淋巴细胞等),MMPs出现大量分泌及表达。除此之外,也有证据表明其可能在ISR的发病机制中起重要作用<sup>[10]</sup>。MMP-9是大家族中重要的一员,其又称为明胶酶B,分子量为92kD,是已经发现的金属基质蛋白酶家族中分子量最大的酶,MMP-9拥有特有的V型胶原样功能域,其通过蛋白溶酶依赖性与非依赖性两种途径介导选择性地与细胞外基质结合。而MMP-9作为炎症因子也参与ISR的整个过程,它可降解ECM,使VSMC向内膜迁移、增殖,大量炎症细胞浸润及血小板聚集,进一步促进动脉粥样硬化斑块形成等。大量临床研究表明其参与PCI术后支架内再狭窄的发生<sup>[11-13]</sup>。牛晓婷等<sup>[14]</sup>报道血清MMP-9水平在Ⅲ型和Ⅳ型再狭窄患者中均高于Ⅰ型再狭窄患者( $P < 0.05$ ),提示MMP-9可作为冠状动脉疾病严重程度的评估指标。

**2.2 金属基质蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1)** 金属基质蛋白酶抑制剂(Tissue Matrix Metalloprotease inhibitors, TIMPs)是体内细胞分泌的一组多基因家族的编码糖蛋白,目前已发现有4种TIMPs:TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3和TIMP-4<sup>[15]</sup>。其是MMPs的内源性特异抑制因子<sup>[16]</sup>,以1:1的比例组成MMP-TIMP复合物,进而阻断MMPs与底物结合,从而抑制细胞外基质的降解。TIMP-1是一种主要由巨噬细胞和结缔组织细胞分泌、广泛存在于组织和体液中分子量为28kD的物质,它可以被多种细胞因子诱导产生,是MMP-9的特定抑制物,生理状态下,二者保持动态平衡。现有研究表明,TIMP-1的异常表达促使斑块纤维帽内的部分成分降解,影响斑块内一些相关的炎症因子,这与血管重构、新生血管形成有关<sup>[17-18]</sup>。PEIERSEN等<sup>[19]</sup>发现动脉粥样硬化斑块破裂处MMP-9表达明显增加,而TIMP-1浓度却降低。血清中MMP-9及TIMP-1含量也反映了基质被降解和抑制降解的水平<sup>[20]</sup>,从而可以预测冠状动脉支架植入术后再狭窄发生。

**2.3 血管内皮生长因子(VEGF)** 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一个糖蛋白家族,富含半胱氨酸,活性形式为二聚体,分子量为35~40kD,其包括VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F和胎盘生长因子(PGF)。VEGF-B可抑制内皮细胞凋亡,促进心肌组织中新生血管的生成<sup>[21]</sup>。VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E,与VEGF-A生物学作用相似,具有增加心肌组织中新生血管及淋巴管的能力。通常情况下VEGF即指VEGF-A。正常情况下,VEGF在人体内水平偏低,当冠状动脉出现管腔闭

塞时,心肌细胞出现缺血、缺氧,导致VEGF大量表达,促进血管内皮细胞增殖修复及迁移。其不仅参与胚胎新生血管形成,亦与生理性血管损伤的修复及促进病理性血管新生有关<sup>[22]</sup>。有研究表明,在PCI时,VEGF被检测到在支架植入的冠状动脉血管内膜处血清水平显著升高<sup>[23]</sup>。研究表明血管内皮生长因子水平升高与冠状动脉损伤及血小板聚集有关,VEGF可通过促进单核细胞趋化及斑块新生血管形成诱导动脉粥样硬化<sup>[24]</sup>。多因素回归分析显示,ISR患者的VEGF血清峰值水平明显高于冠状动脉无ISR患者,术后VEGF血清峰值水平对ISR有独立预测价值<sup>[25]</sup>。这也是其可以作为评估ISR指标的原因。

### 3 MMP-9, TIMP-1及VEGF检测对于ISR的相关研究

目前检测MMP-9, TIMP-1, VEGF最主要的方法为酶联免疫吸附测定法(ELISA法),它是酶免疫测定中应用最广泛的方法,具有操作简便、特异度及灵敏度高等优点。牛晓婷等<sup>[14]</sup>应用ELISA法测定MMP-9,方法为纳入434例植入药物涂层支架的冠心病患者,根据复查冠脉造影的结果分为再狭窄组(ISR, 41例)和非再狭窄组(NO-ISR, 393例),ISR组血清MMP-9水平高于NO-ISR组,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ),继而可以得出在ISR的发生中MMP-9发挥着重要的作用,可作为判断再狭窄的重要指标的结论。张燕等<sup>[26]</sup>也使用ELISA方法测定MMP-9,发现ISR组血清MMP-9水平较非ISR组明显升高,两组具有统计学差异( $P < 0.01$ ),且回归分析进一步表明MMP-9水平升高与ISR呈正相关,提示ISR的形成与相关炎症介质的表达密不可分,监测其水平对于ISR有一定预测价值,从而指导临床尽早的预防治疗。

康彬等<sup>[20]</sup>研究招募行冠脉造影检查的患者131例,根据WHO冠心病诊断标准与分型分为:急性心肌梗死组(AMI组)39例、不稳定型心绞痛组(UAP组)54例、稳定型心绞痛组(SAP组)24例及冠脉造影检查显示管腔狭窄 $< 50\%$ 并发不典型胸痛患者为对照组(C组)14例,采用ELISA法测定TIMP-1,结果显示TIMP-1浓度UAP组高于SAP组 $36.18 \mu\text{g/L}$ ,在AMI组高于UAP组 $19.49 \mu\text{g/L}$ ,两组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),并且MMP-9/TIMP-1的比值在SAP组与UAP组及UAP组与AMI组之间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。研究显示随着病情的进展,TIMP-1及MMP-9/TIMP-1水平呈上升趋势,TIMP-1水平还与斑块不稳定相关,并且发现MMP-9/TIMP-1与冠状动脉硬化斑块稳定性有关,与狭窄数量有显著

正相关,故其有望成为诊断冠状动脉斑块不稳定及斑块易损的指标。

杨敏等<sup>[27]</sup>将急性冠脉综合征患者纳入急性冠脉综合征组(ACS组),筛选出稳定性心绞痛、不稳定型心绞痛、非ST段抬高的急性心肌梗死、ST段抬高急性心肌梗死患者各40例,将同期在我院体检的40例健康者纳入健康组。运用ELISA法测定VEGF水平,结果表明ACS组明显高于健康组,两组差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),且不同病变程度ACS患者的血清学指标差异有统计学意义( $P<0.05$ ),可以推断,病变程度越重,VEGF浓度越大,所以可以推断VEGF对于ISR有一定的预测诊断价值。

#### 4 总结与展望

冠心病是当前严重威胁人类健康的疾病。PCI是目前医学领域公认的检查冠心病患者血管最有效的方法,然而PCI术后3~6个月再狭窄率较高,严重影响了其远期效果,所以防止再狭窄已成为PCI术后的首要任务。ISR的诊断金标准是冠状动脉造影等有创性检查,但是此类检查具有创伤性、费用高、随访困难等缺点,监测血清MMP-9及TIMP-1,VEGF的水平来预测ISR的发生,既避免了以上难点,而且可操作性较强,患者依从性好,具有相当大的推广价值。同时将以上三项指标进行联合检测,可提高灵敏度和特异度,具有一定的临床诊断价值。

#### 参考文献:

- [1] NÚÑEZ-GIL I J, BAUTISTA D, CERRATO E, et al. Incidence, management, and immediate- and long-term outcomes after iatrogenic aortic dissection during diagnostic or interventional coronary procedures[J]. *Circulation*, 2015, 131(24): 2114-2119.
- [2] 吴彩云, 何伟平, 孙志刚. 高敏C反应蛋白、纤维蛋白原与冠脉支架内再狭窄的关系[J]. *实用临床医学*, 2019, 20(2): 16-18.  
WU Caiyun, HE Weiping, SUN Zhigang. Relationship between high sensitive C-reactive protein, fibrinogen and in stent restenosis [J]. *Practical Clinical Medicine*, 2019, 20(2): 16-18.
- [3] HEODORPOULOS K, MENNUNI M G, DANGAS G D, et al. Resistant in-stent restenosis in the drug eluting stent era[J]. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2016, 88(5): 777-785.
- [4] WANG Zhichao, LIU Chi, FANG Hong. Blood cell parameters and predicting coronary in-stent restenosis[J]. *Angiology*, 2019, 70(8): 711-718.
- [5] QIN Zheng, ZHOU Kuo, LI Yueping, et al. Remnant lipoproteins play an important role of in-stent restenosis in type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention: a single-centre observational cohort study [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2019, 18(1): 11.
- [6] YU Xiaolan, LU Jianping, LI Jingjing, et al. Serum triglyceride lipase concentrations are independent risk factors for coronary artery disease and in-stent restenosis [J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2019, 26(9): 762-774.
- [7] 王聪霞, 贾珊. 冠状动脉支架内再狭窄发生机制的研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(3): 303-309.  
WANG Congxia, JIA Shan. Advances in the mechanism of restenosis after percutaneous coronary intervention[J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University(Medical Sciences)*, 2018, 39(3): 303-309.
- [8] KAI H, IKEDA H, YASUKAWA H, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998, 32(2): 368-372.
- [9] BENCH T J, JEREMIAS A, BROWN D L. Matrix metalloproteinase inhibition with tetracyclines for the treatment of coronary artery disease[J]. *Pharmacological Research*, 2011, 64(6): 561-566.
- [10] 邓意, 陈立珩, 王先宝, 等. 冠心病患者血清I型胶原羧基末端肽的表达变化及临床意义[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(4): 506-510.  
DENG Yi, CHEN Liheng, WANG Xianbao, et al. Changes in serum level of carboxy-terminal telopeptide of type I collagen in patients with coronary heart disease[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2015, 35(4): 506-510.
- [11] BETON O, ARSLAN S, ACAR B, et al. Association between MMP-3 and MMP-9 polymorphisms and coronary artery disease[J]. *Biomedical Reports*, 2016, 5(6): 709-714.
- [12] ARSENAULT B J, KOHLI P, LAMBERT G, et al. Emerging cardiovascular disease biomarkers and incident diabetes mellitus risk in Statin-Treated patients with coronary artery disease (from the treating to new targets [TNT] study)[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2016, 118(4): 494-498.
- [13] 杨丽. 冠心病患者PCI术后支架内再狭窄与基质金属蛋白酶9的关系[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(16): 82-83.  
YANG Li. The relationship between in stent restenosis and matrix metalloproteinase-9 in patients with coronary heart disease after PCI [J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2016, 10(16): 82-83.
- [14] 牛晓婷, 徐阳, 郑阳, 等. 半乳糖凝集素-3和基质金属蛋白酶-9与支架内再狭窄的关系[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(4): 483-487, 503.  
NIU Xiaoting, XU Yang, ZHENG Yang, et al. Association of in-stent restenosis with serum Gal-3 and MMP-9 levels [J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University(Medical Sciences)*, 2018, 39(4): 483-487, 503.
- [15] 赵婉晴, 高伟勤. 基质金属蛋白酶及其抑制剂在心血管疾病中的研究进展[J]. *微量元素与健康研究*, 2020, 37(1): 63-65.  
ZHAO Wanqing, GAO Weiqin. Advances in studies on matrix metalloproteinase and their inhibitors in cardiovascular diseases[J]. *Studies of Trace Elements and Health*, 2020, 37(1): 63-65.
- [16] 胡茜, 石增刚, 桑更生, 等. 基质金属蛋白酶-9/



- 基质金属蛋白酶抑制物-1 比值与急性冠脉综合征[J]. 淮海医药, 2015, 33(4): 325-327.
- HU Qian, SHI Zenggang, SANG Gengsheng, et al. Changes of MMP-9/TIMP-1 ratio in patients with acute coronary syndrom[J]. Journal of Huaihai Medicine, 2015, 33(4): 325-327.
- [17] LINDSEY M L, YABLUCHANSKIY A, MA Yonggang. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1: actions beyond matrix metalloproteinase inhibition[J]. Cardiology, 2015, 132(3): 147-150.
- [18] 李泽民, 梁记华, 闫世冉. 心肌梗死患者细胞外基质金属蛋白酶诱导因子表达量与炎症反应、MMPs/TIMPs 的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(20): 1791-1794.
- LI Zemin, LIANG Jihua, YAN Shiran. Correlation of extracellular matrix metalloproteinase inducer expression with inflammatory response and MMPs/TIMPs in patients with myocardial infarction [J]. Journal of Hainan Medical University, 2018, 24(20): 1791-1794.
- [19] PETERSEN E, WÅGBERG F, ANGQUIST K A. Proteolysis of the abdominal aortic aneurysm wall and the association with rupture[J]. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2002, 23(2): 153-157.
- [20] 康彬, 陈树涛, 冯津萍. 探讨 MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 及 ICTP 与冠心病的相关性[J]. 中国医学创新, 2015, 12(12): 18-21.
- KANG Bin, CHEN Shutao, FENG Jinping. Relationship between MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1, ICTP and coronary heart disease[J]. Medical Innovation of China, 2015, 12(12): 18-21.
- [21] 顾遵才, 李勋, 王正忠, 等. 血清血管内皮生长因子 B 检测在急性心肌梗死患者预后评判中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(6): 611-614.
- GU Zuncai, LI Xun, WANG Zhengzhong, et al. Effects of serum vascular endothelial growth factor-B measurement in the prognosis evaluation of patients with acute myocardial infarction[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2016, 24(6): 611-614.
- [22] 苗建波, 安少波, 徐雷, 等. 血管内皮生长因子对兔腹主动脉支架植入后血管内皮功能的影响研究[J]. 重庆医学, 2018, 47 (29) : 3739-3742.
- MIAO Jianbo, AN Shaobo, XU Lei, et al. Effect of vascular endothelial growth factor on vascular endothelial function after abdominal aortic stent implantation in rabbits[J]. Chongqing Medicine, 2018, 47(29): 3739-3742.
- [23] 周江, 郭靖涛, 王福华, 等. 血管内皮生长因子与急性心肌梗死介入治疗后再狭窄研究进展[J]. 河北医学, 2014, 20(12): 2138-2141.
- ZHOU Jiang, GUO Jingtao, WANG Fuhua, et al. Research progress of vascular endothelial growth factor and restenosis after interventional therapy for acute myocardial infarction[J]. Hebei Medicine, 2014, 20(12): 2138-2141.
- [24] MAZIDI M, REZAIE P, KENGNE A P, et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome, fact or fiction [J]. Diabetes & Metabolic Syndrome, 2017, 11 (Suppl 1): S61-S64.
- [25] 谢林润, 李骊华. 血管内皮生长因子在心血管疾病中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2019, 46(4): 219-222.
- XIE Linjian, LI Lihua. The role of vascular endothelial growth factor in cardiovascular disease [J]. International Journal of Cardiovascular Disease, 2019, 46 (4): 219-222.
- [26] 张燕, 陈岩, 李庆民, 等. 血清骨保护素与基质金属蛋白酶-9 水平与经皮冠脉介入术后支架内再狭窄的研究[J]. 医药论坛杂志, 2017, 38(4): 4-6.
- ZHANG Yan, CHEN Yan, LI Qingmin, et al. Study on relationship between levels of osteoprotegerin and matrix metalloproteinase-9 and restenosis after percutaneous coronary intervention [J]. Journal of Medical Forum, 2017, 38(4): 4-6.
- [27] 杨敏, 刘奇峰, 蓝新平, 等. 急性冠脉综合征患者血清 Periostin, VEGF, CRP 检测及与心肌损伤的关系[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7): 898-900, 904.
- YANG Min, LIU Qifeng, LAN Xinping, et al. Correlation of serum Periostin, VEGF, CRP contents with myocardial damage in acute coronary syndrome patients[J]. Journal of Hainan Medical University, 2015, 21 (7): 898-900, 904.

收稿日期: 2020-02-24

修回日期: 2020-07-17

(上接第95页)

- [18] BOZBAY M, UGUR M, UYAREL H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in infective endocarditis: in-hospital and long-term clinical results [J]. The Journal of Heart Valve Disease, 2014, 23(5): 617-623.
- [19] RITTER L S, STEMPEL K M, COULL B M, et al. Leukocyte-platelet aggregates in rat peripheral blood after ischemic stroke and reperfusion[J]. Biological Research for Nursing, 2005, 6(4): 281-288.
- [20] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议(试行)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(11): 808-813.
- Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Group, Chinese Thoracic Society, Working Committee of Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease of Respiratory Physicians Branch of Chinese Medical Doctors Association, National Cooperative Group of Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Prevention and Treatment, et al. Prevention and treatment of related venous thromboembolism of novel coronavirus pneumonia (Trial) [J]. Chinese Journal of Medicine, 2020, 100(11): 808-813.
- [21] ZHOU Fei, YU Ting, DU Ronghui, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. The Lancet, 2020, 395 (10229) : 1054-1062.

收稿日期: 2020-07-20

修回日期: 2020-08-02