

飞行员血清基质金属蛋白酶9与冠状动脉粥样硬化的关系^{*}

牟宗阳¹, 刘兴德¹, 殷雪娇², 陈诗婷³, 罗惠兰^{4*}

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学, 辽宁 锦州 121001; 3. 安徽医科大学, 安徽 合肥 230000; 4. 中国人民解放军空军总医院, 北京 100036)

[摘要] **目的:** 探讨飞行员血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)与冠状动脉粥样硬化的关系。**方法:** 选取确诊有动脉粥样硬化的飞行员70例(飞行员动脉粥样硬化组)、动脉粥样硬化普通人210例(普通人动脉粥样硬化组)、健康飞行员120例(飞行员正常组)和普通健康体检者150例(普通人正常组),测定被检查各组血清MMP-9水平。**结果:** 飞行员动脉粥样硬化组血清MMP-9水平明显高于飞行员正常组($t=4.118, P<0.05$),飞行员动脉粥样硬化组血清MMP-9与普通人动脉粥样硬化组比较,差异无统计学意义($t=2.649, P>0.05$);普通人动脉粥样硬化组血清MMP-9高于普通人正常组,差异有统计学意义($t=3.055, P<0.05$)。**结论:** MMP-9与冠状动脉粥样硬化有关,飞行因素可能不是影响MMP-9表达的一个危险因素。

[关键词] 基质金属蛋白酶9; 冠状动脉疾病; 动脉粥样硬化; 血清; 飞行员

[中图分类号] R543.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)08-0876-03

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.08.003

A Study on the Correlation of Serum Matrix Metalloproteinase-9 with Coronary Atherosclerosis in Pilots

MOU Zongyang¹, LIU Xingde¹, YIN Xuejiao², CHEN Shiting³, LUO Huilan⁴

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China; 2. Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning, China; 3. Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui, China; 4. General Hospital of Air Force PLA, Beijing 100036, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate relationship between serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and coronary atherosclerosis in pilots. **Methods:** This study recruited pilots with coronary atherosclerosis (70 cases), ordinary patients with coronary atherosclerosis (210 cases), healthy pilots (120 cases), and healthy subjects (150 cases). Serum levels of MMP-9 were detected and compared among the 4 groups. **Results:** Serum level of MMP-9 in pilots with coronary atherosclerosis was significantly higher than that of healthy pilots ($t=4.118, P<0.05$). No significant difference was found in serum level of MMP-9 between pilots with coronary atherosclerosis and ordinary patients with coronary atherosclerosis ($t=2.649, P>0.05$). Serum level of MMP-9 in ordinary patients with coronary atherosclerosis was significantly higher than that of healthy subjects ($t=3.055, P<0.05$). **Conclusion:** MMP-9 is associated with the development and progression of coronary atherosclerosis, and the flight factor of the pilot may not affect the expression of MMP-9.

[Key words] matrix metalloproteinase -9; coronary artery diseases; atherosclerosis; serum; pilot

*[基金项目] 全军“十二五”重点基金资助项目(BWS11J054)

**通信作者 E-mail: lou-huilan@sina.com

网络出版时间: 2017-8-17 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170817.1032.026.html>

动脉粥样硬化是目前导致冠心病、脑梗死和心肌梗死等心血管疾病的主要病因^[1]。动脉粥样硬化血管内膜与其中膜平滑肌之间若有大量脂质、细胞和细胞外基质蓄积,可引起纤维组织增生和钙质沉积,造成血管平滑肌钙化和形成粥样硬化,使得血管管腔变窄、管壁变厚。大中肌性动脉易发生粥样硬化,若该病变一旦发展至阻塞管腔,会导致该动脉所供应的组织或器官发生缺血、坏死^[2]。飞行员在高热和低氧的飞行环境下,对身体素质要求极高,相关研究表明,长期暴露在正加速度环境下可加速动脉粥样硬化的进程^[3]。我国飞行员 30 岁时动脉粥样硬化指数达到普通人群 40 ~ 50 岁的水平^[4],提示飞行员的心血管疾病的发病率大大提高。基质金属蛋白酶家族(MMPs)为水解细胞外基质金属蛋白酶,其中基质金属蛋白酶-9(MMP9)在动脉粥样硬化的斑块形成和破裂中起到重要作用^[4]。本研究主要探讨飞行员血清中 MMP-9 的浓度与动脉粥样硬化是否存在关联性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2014 - 2016 年行平板运动试验、CT 检查或冠脉造影检查的飞行员及普通人群,为动脉粥样硬化的飞行员 70 例(飞行员动脉粥样硬化组)、动脉粥样硬化普通人 210 例(普通人动脉粥样硬化组)、健康飞行员 120 例(飞行员正常组)和普通健康体检者 150 例(普通人正常组),两个正常组平板运动试验结果阴性或可疑、但是 CT 检查或冠脉造影检查为阴性,两个冠状动脉粥样硬化组平板运动试验结果阳性或假阴性、但是 CT 或冠脉造影检

查结果显示有冠状动脉斑块形成,各组通过问卷调查的方式了解受试者的体重、血压、心率、吸烟史、饮酒史、既往史和家族史等相关信息。排除心力衰竭、高血压、心律失常、甲亢性心脏病、糖尿病、肝脏及肾脏等相关病史,排除吸烟史及自身免疫性疾病病史,避免其他疾病对本次研究造成干扰。

1.2 方法

1.2.1 外周血生化指标测定 各组受试者于清晨采集空腹外周静脉血 4 mL,检测尿酸、甘油三酯和总胆固醇等生化指标。

1.2.2 人血清 MMP-9 蛋白水平检测 所有受试者于空腹 12 h 后,采肘静脉血 4 mL 至真空采血管中,室温,3 000 r/min 离心 10 min,取血清液至干净 EP 管中 - 80 ℃ 冰箱保存,根据人 MMP-9 ELISA 检测试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技有限公司)说明书检测 MMP-9 蛋白。

1.3 统计学分析

所有实验数据均采用 SPSS 21.0 统软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

各组受试者年龄 25 ~ 57 岁,体重指数 24 ~ 25 kg,收缩压、舒张压、血糖及尿酸均在正常范围,均排除吸烟史干扰。普通人动脉粥样硬化组和飞行员动脉粥样硬化组总胆固醇及甘油三酯表达水平平均比普通人正常组和飞行员正常组显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 4 组受试人群一般资料
Tab.1 General clinical data of subjects in the 4 groups

分组	普通人正常组	普通人动脉粥样硬化组	飞行员正常组	飞行员动脉粥样硬化组
年龄(岁)	32.058 8 ± 8.424 8	34.745 1 ± 6.599 5	31.803 9 ± 4.560 8	33.469 4 ± 6.076 3
体重指数(kg)	24.174 5 ± 3.036 2	24.615 7 ± 3.053 6	24.300 0 ± 2.966 9	24.004 1 ± 2.949 7
收缩压(mmHg)	118.862 7 ± 7.378 4	118.627 5 ± 7.413 4	118.313 7 ± 6.044 8	116.836 7 ± 7.819 2
舒张压(mmHg)	77.294 1 ± 7.231 3	74.039 2 ± 6.734 9	75.784 3 ± 6.181 6	74.795 9 ± 7.981 7
血糖(mmol/L)	4.841 2 ± 0.397 6	4.951 0 ± 0.435 1	4.929 4 ± 0.395 1	4.567 3 ± 0.481 9
尿酸(μmol/L)	383.000 0 ± 77.646 4	388.137 3 ± 75.793 1	383.980 4 ± 83.606 6	378.000 0 ± 82.684 6
总胆固醇(mmol/L)	4.458 2 ± 0.864 3	4.779 6 ± 0.899 9 ⁽¹⁾	4.458 4 ± 0.884 2	4.755 5 ± 0.719 5 ⁽¹⁾
甘油三酯(mmol/L)	1.483 9 ± 0.668 6	1.740 0 ± 1.216 1 ⁽¹⁾	1.429 0 ± 0.636 4	1.739 6 ± 0.605 1 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ 与同类型正常组比较, $P < 0.05$

2.2 血清中 MMP-9 蛋白表达水平

飞行员动脉粥样硬化组和普通人群动脉粥样硬化组血清 MMP-9 的浓度比普通人群正常组和飞行员正常组显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),但是两个动脉粥样硬化组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 4 组受试人群血清 MMP-9 水平比较

Tab.1 Comparison of serum MMP-9 levels in each groups			
组别	MMP-9 (ng/L)	<i>t</i>	<i>P</i>
普通人动脉粥样硬化组	132.1 ± 14.82	3.055	<0.05
普通人正常组	106.11 ± 10.81		
飞行员正常组	114.23 ± 14.21	4.118	<0.05
飞行员动脉粥样硬化组	133.32 ± 15.33		

3 讨论

MMPs 是可特异性降解细胞外基质成分(胶原、弹性蛋白、明胶等)的一类 Zn^{2+} 和 Ca^{2+} 依赖性的蛋白酶家族,并可以通过调节组织受损时的细胞外基质的含量变化的方式参与到粥样硬化斑块的形成、破裂等相关过程^[5-8]。同时也与高血压引起的全身血管的重建有关。有文献报道,MMPs 可参与机体的很多生理及病例过程,例如肿瘤的扩散及转移、动脉粥样硬化等早期、斑块破裂、心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病的发生和发展^[9-13]。而 MMPs 在心血管的正常动脉组织中无法检测,仅在动脉粥样硬化斑块中较多,在粥样斑块的纤维帽和不稳定的破裂斑块中活性明显升高,几乎在所有的斑块细胞中,均可发现 MMPs 的存在,尤其以血管平滑肌细胞和巨噬细胞为主。

MMP-9 是 MMPs 家族中分子量最大的金属蛋白酶,主要功能包括了降解血管基底膜中的 IV 型胶原。郭毅等^[14]研究表明,MMP-9 在粥样斑块的发展中主要通过促进血管平滑肌细胞的增殖和诱导血管重构,促使了斑块的纤维帽破裂,形成血栓,从而导致了冠状动脉粥样硬化的发生。

郭毅等^[15]发现,MMP-9 与冠状动脉的粥样硬化斑块的稳定性密切相关,对动脉的不稳定斑块的形成具有重要的促进作用。同时动物实验也证明,与野生型的大鼠 MMP-9 模型相比,敲除 MMP-9 的大鼠模型发生动脉粥样硬化的数量更少。

本次研究中,普通人动脉粥样硬化组和普通人群

正常组的对比结果提示,动脉粥样硬化普通患者的血清 MMP-9 浓度明显高于普通正常人,与刘弢等^[16]研究证实,MMP-9 与冠脉斑块的不稳定性有密切关系这一结论相符合。同时,本次实验的飞行员正常组和飞行员动脉粥样硬化组的对比结果与刘芳芳^[17]等结果也具有明显差异。飞行员正常组与普通人群正常组的结果显示,两者之间并无明显差异,提示飞行因素可能并不是导致血清中 MMP-9 升高的一个独立危险因素。暂无关于飞行员 MMP-9 浓度是否与普通体检者有差异的相关文献。关于本次实验结果,也有可能存在其他未考虑因素的影响,导致飞行员正常组的血清 MMP-9 浓度与普通人群正常组无差异性。

4 参考文献

[1] Shimokawa H. Primary endothelium dysfunction; atherosclerosis[J]. *JrMol Cell Cardiol*, 1999(1):23-37.

[2] Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Vulnerable plaque: The pathology of unstable coronary lesions[J]. *Interv Cardiol*, 2002(15):439-446.

[3] Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis[J]. *Blood*, 1994(9):2840-2853.

[4] 李科,刘俊明. 基质金属蛋白酶-2,-9 与冠心病关系的研究进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2011(2):108-111.

[5] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture[J]. *Physiol Rev*, 2005(1):1-31.

[6] 陆蕙,胡东南,彭良珍,等. MMP-9 基因启动子 C1562T 多态性与老年冠心病易感性的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014(1):51-53.

[7] 韩雅玲,郭泽峰,张效林. 基质金属蛋白酶 1 基因-519A/G 多态性与冠心病发病的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2008(3):195-198.

[8] 张岩,王聪霞,董新,等. 基质金属蛋白酶 2,9 基因多态性与早发冠心病遗传易感性的研究[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2010(4):429-433.

[9] 姜红菊,张梅,李大庆,等. 冠心病患者基质金属蛋白酶 1 基因多态性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005(5):589-592.

[10] Ghosh S, Basu M, Roy SS. ETS-1 regulates vascular endothelial growth factor-induced matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-13 expression in human ovarian carcinoma cell SKOV-3[J]. *J Biol Chem*, 2010(4):942-951.

(下转第 892 页)

death gene) is an ovarian BH3 domain-containing pro-apoptotic Bcl-2 protein capable of dimerization with diverse antiapoptotic Bcl-2 members[J]. *Mol Endocrinol*, 1998(9):1432-1440.

- [13] Willis SN, Fletcher JL, Kaufmann T, et al. Apoptosis initiated when BH3 ligands engage multiple Bcl-2 homologs, not Bax or Bak[J]. *Science*, 2007(5813):856-859.
- [14] Zong WX, Lindsten T, Ross AJ, et al. BH3-only proteins that bind pro-survival Bcl-2 family members fail to induce apoptosis in the absence of Bax and Bak[J]. *Genes & Development*, 2001(12):1481-1486.

- [15] Zhang L, Xing D, Chen M. Bim(L) displacing Bcl-x(L) promotes Bax translocation during TNF α -induced apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2008(7):950-958.
- [16] Luo S, Garciaarencibia M, Zhao R, et al. Bim inhibits autophagy by recruiting Beclin 1 to microtubules[J]. *Molecular Cell*, 2012(3):359-370.
- [17] Ley R, Ewings KE, Hadfield K, et al. Regulatory phosphorylation of Bim: sorting out the ERK from the JNK[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2005(8):1008-1014.

(2017-06-03 收稿, 2017-07-27 修回)

中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 乐 萍

(上接第 875 页)

- [14] Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, et al. Connexin37(GJA4) genotype predicts survival after an acute coronary syndrome[J]. *Am Heart J*, 2007(3):561-566.
- [15] 韩雅玲, 席素霖, 张效林, 等. 间隙连接蛋白 37 基因 C1019T 多态性与冠心病易感性的关联研究[J]. *中华医学杂志*, 2007(2):100-104.
- [16] Mccrery BF, Van SD. Permanent flying disqualification of USAF pilots and navigators (1995-1999)[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2002(11):1117-1119.
- [17] 那美晶, 罗惠兰, 刘芳芳, 等. 飞行员血浆脂联素 SNP +276G/T、瘦素 SNP-2548G/A 位点基因多态性的研

究[J]. *西北国防医学杂志*, 2016(2):189-195.

- [18] 王青青, 徐达, 陈惠雨, 等. 飞行人员冠心病停飞 71 例长期随访[J]. *中华航空航天医学杂志*, 1998(3):174-175.
- [19] 《航空医学》编委会. *航空医学*[M]. 北京: 人民军医出版社, 1992:707-708.
- [20] 刘芳芳. 飞行员与冠心病患者及健康受试者血清视黄醇结合蛋白 4、内脂素及其基因型变化的对比研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- (2017-03-16 收稿, 2017-06-13 修回)
- 中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅

(上接第 878 页)

- [11] 王荔, 叶抗, 李光来, 等. 血清 MMP-9 与脑梗死患者及其颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2009(2):87-89.
- [12] Thomas AC, Newby AC. Effect of matrix metalloproteinase-9 knock-out on vein graft remodelling in mice[J]. *Vasc Res*, 2010(4):299-308.
- [13] Spinale F G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function[J]. *Physiol Rev*, 2007(4):1285-1342.
- [14] 刘加强, 杨富生. 关于基质金属蛋白酶 9(MMP-9) 的最新进展[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2005(3):168-171.

- [15] 郭毅, 姜昕, 左彦方, 等. 基质金属蛋白酶 9 和转化生长因子 $\beta 1$ 在人冠状动脉斑块的表达及其与粥样斑块稳定性的关系[J]. *中国临床康复*, 2005(3):58-60.
- [16] 刘戮, 李阳, 樊泽元, 等. 冠心病患者血清 MMP-8 和 MMP-9 水平与冠脉易损斑块关系的研究[J]. *心血管康复医学杂志*, 2016(5):483-487.
- [17] 刘芳芳, 罗惠兰, 蒋晓旋, 等. 飞行员血液视黄醇结合蛋白 4 与冠心病危险因素的相关性[J]. *空军医学杂志*, 2015(2):65-68.

(2017-03-10 收稿, 2017-06-15 修回)

中文编辑: 文箴颖; 英文编辑: 周 凌

(上接第 884 页)

- [14] Das S, Anczuków O, Akerman M, et al. Oncogenic splicing factor SRSF1 is a critical transcriptional target of MYC[J]. *Cell Reports*, 2012(2):110.
- [15] Comiskey DF, Jacob AG, Singh RK, et al. Splicing factor SRSF1 negatively regulates alternative splicing of MDM2 under damage[J]. *Nucleic Acids Research*, 2015(8):4202-4218.

- [16] De Miguel FJ, Sharma RD, Pajares MJ, et al. Identification of alternative splicing events regulated by the oncogenic factor SRSF1 in lung cancer[J]. *Cancer Research*, 2014(4):1105-1115.

(2017-05-27 收稿, 2017-07-16 修回)

中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 乐 萍