

ET-1、MMP-9 在冠心病及房颤中的研究进展

Research Progress of ET-1 and MMP-9 in Coronary Heart Disease and Atrial Fibrillation

董伟 李方亮 冯增斌*

Wei Dong Fangliang Li Zengbin Feng*

承德医学院附属医院 中国·河北承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 随着冠心病的发病率的逐年增高,冠心病的治疗飞速发展,目前冠状动脉旁路移植成为冠心病的重要治疗手段,术后并发症的预防也尤为重要,而术后房颤则是最常见的术后并发症,对着患者的预后有着重要影响。随着对于各类因子深入研究,发现其在冠心病及 AF 房颤的发生发展中发挥着重要最用,论文则对其中两个因子,即 ET-1、MMP9 在冠心病及房颤中的作用及研究进展做一探讨。

Abstract: With the increasing incidence of CHD year by year and the rapid development of the treatment of CHD, CABG has become an important means of treatment of CHD and the prevention of postoperative complications is particularly important, and postoperative atrial fibrillation (AF) is the most common postoperative complication, which has an important impact on the prognosis of patients. As the in-depth study of various factors, it is found that they play an important role in the occurrence and development of CHD and AF. In this paper, the role and research progress of two factors, namely ET-1 and MMP9, in CHD and CHD are discussed.

关键词: 冠心病; 房颤; 因子

Keywords: coronary heart disease; atrial fibrillation; factor

DOI: 10.12346/pmr.v4i5.7490

1 引言

近年来,中国社会、经济高速发展以及城镇化进程的加速,在提升国民生活水平的同时,也使得冠心病(CHD)的发病率逐年增加,也越来越年轻化,且在中国冠心病患者中,冠状动脉三支病变占比较高,因此冠心病的治疗及管理水平快速提升,目前冠心病主要治疗方式为药物治疗、介入治疗及外科手术治疗,随着手术技术以及监护水平提高,冠状动脉旁路移植术成为临床上治疗冠心病的重要手段。心房颤动(房颤, atrial fibrillation, AF)是 CABG 术后最常见的并发症之一,其对术后早期及远期的预后都有着重要影响^[1]。近年对房颤的研究发现其发生机制大致分为以下几种,包括心内膜损伤、炎症、心肌纤维化、心房重构、血流动力学改变和局灶性电信号异常。目前与房颤相关的因子大致可以分为 3 类,即参与炎症和氧化应激反应的因子、与心房纤维化和重构相关的因子以及相关的神经体液因子^[2]。论文则主要

探讨 ET-1、MMP-9 在冠心病及房颤中的研究。

2 基质金属蛋白酶 9——MMP-9

2.1 MMP-9 概述

基质金属蛋白酶(MMPs)是属于锌依赖性内肽酶家族的一类蛋白酶,其具有高度的保守性^[3]。这类酶可由包括成纤维细胞、血管平滑肌和白细胞在内的许多细胞分泌。MMPs 能降解细胞外基质(ECM)的几乎所有成分。MMPs 能够通过影响调节不同 ECM 的活性和胞内蛋白,从而调节细胞功能及生长因子生物利用度等^[4]。MMPs 的催化活性受到多个方面的调控,包括转录、分泌、活化和抑制等,而在转录水平上 MMPs 的产生又受到多种物质的调控,包括生长因子、细胞因子、趋化因子、激素、肿瘤启动子等^[5]。研究者把 MMPs 家族以不同的底物和结构域分为 6 类,分别为胶原酶类、明胶酶类、基质溶解素类、基质溶解素类、

【作者简介】董伟(1997-),男,中国甘肃天水人,在读硕士,从事心脏疾病的外科治疗及研究。

【通讯作者】冯增斌(1974-),男,中国河北承德人,硕士,从事心脏疾病的外科治疗及研究。

膜型基质金属蛋白酶类和其他基质金属蛋白酶类。MMPs 家族目前研究发现能够在人体内表达出一共有 26 种, 其中 MMP-9 则属于明胶酶类。

2.2 MMP-9 与冠心病及房颤

冠状动脉狭窄是冠心病的发病的主要原因, 冠状动脉粥样硬化 (AS) 则是冠脉狭窄的病理基础。MMPs 能够降解 ECM 从而降低斑块的稳定性, 使斑块破裂出血的风险随之提高; 此外, MMPs 还能够调控 ECM 活性以及细胞功能从而促进动脉粥样硬化。有研究发现其中明胶酶类则在 AS 中起着主要的作用^[6], 同时国外研究也表明 MMP-9 是参与动脉粥样硬化形成的主要蛋白酶^[7]。有多项研究发现冠心病患者血中 MMP-9 水平均显著增高, 且部分研究显示高水平的 MMP-9 提示预后较差^[8]。近些年来随着人们对 MMPs 的深入研究, 基质金属蛋白酶抑制剂 (TIMPs) 也被人们发现, 有研究发现 MMPs 与 TIMPs 维持着一种平衡状态, 二者以 1 : 1 的复合物存在于人体内^[9]。而当平衡状态被打破后会影响到一系列疾病的发生和发展。MMPs 在冠心病的预防及诊疗中有着重要价值, 同时也为冠心病的诊治提供了潜在靶点。

房颤的电生理变化主要是由左房重构引起, 而心房肌细胞结构改变 (如心肌坏死、变性、纤维化)、肌间质改变、心房纤维化则是导致左房重构的原因, 其中心肌纤维化是心房重构最主要的因素。有研究发现慢性房颤在转窦 1~2 周后电生理改变能够恢复正常, 但心房肌细胞的形态改变、收缩功能的降低却没有同步恢复^[10]。ECM 过度增生、沉积是心肌纤维化的重要原因^[11], 而 MMP 是降解 ECM 的蛋白水解酶系统, MMP 水平异常使 ECM 降解不平衡, 进而导致心肌纤维化、心房重构, 在 MMP 家族中, MMP-9 与房颤的关系最为密切。也有研究发现心衰与心室重构密切相关, 其主要是与 MMP/TIMPs 比例的失调相关^[12]。MMP-9 与冠心病及房颤的发生发展起着重要作用, 但要应用于临床中, 仍需进行大量研究。

3 内皮素 -1——ET-1

3.1 ET-1 概述

内皮素 (ET) 是一种由 21 个氨基酸组成的血管活性肽, 是目前研究发现最强缩血管物质之一, 参与多种疾病的发生和发展。ET 家族主要存在于心血管内皮细胞, ET-1 则是 ET 家族中含量最多的成员, 其主要合成表达于心肌成纤维细胞、心肌细胞和心脏内皮细胞。有研究发现心衰患者以及动物模型的血液以及组织中 ET-1 均呈高表达^[13]。ET-1 作为一种缩血管活性多肽, 也被证实在动脉粥样硬化中有促进作用^[14]。此外 ET-1 还可加速肌细胞纤维化, 导致心室重构^[15]。

3.2 ET-1 与冠心病及房颤

内皮功能障碍是动脉粥样硬化发生的原因之一, 其与 ET-1 密切相关。实验发现 ET-1 能够介导炎症反应和调控细胞因子, 过度表达可引起内皮功能障碍和血管重构^[16],

而冠动脉硬化则会造成的 ET-1 分泌增多, 从而加重病情。冠心病主要是由于冠脉粥样硬化导致冠脉狭窄从而发病, 而 ET-1 够刺激一些细胞因子的表达, 在斑块的形成中发挥重要作用。既往研究中对于房颤与 ET-1 的研究较少, Wang 等通过一项研究发现, 房颤患者射频消融术后复发房颤与血浆 ET-1 水平具有相关性^[17]。也有研究表明 ET-1 可能作用于血小板源性生长因子, 促进其分泌 ECM, 导致心房纤维化及心房重构, 进而促进房颤的发生^[18]。有部分冠心病患者也可并发房颤, 有研究发现并发房颤的 ST 段抬高型心肌梗死患者的血浆 ET-1 水平均高于未并发房颤的患者^[19]。而许昊等研究发现 CABG 术后出现新发房颤的患者, 其术前血浆 ET-1 水平较低, 且二者之间的相关性具有统计学意义^[20]。

4 展望

社会与经济的飞速发展, 提高人民生活水平的同时, 也使得冠心病的发病率也逐年增高, 发病年轻化, 冠心病治疗与管理也愈受重视, CABG 是临床上治疗冠心病的重要手段, 房颤作为术后最常见并发症之一, 其预防也尤为重要。相关因子在冠心病及房颤的发生及发展中都有着重要作用, 随着未来科学技术的发展及对因子的深入研究, 或许未来可以同过干预因子进而延缓冠心病的发生及发展, 也能降低术后新发房颤的发生, 改善预后, 在将来为冠心病的治疗与管理提供新思路。

参考文献

- [1] El-Chami, M.F, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft[J]. *Am Coll Cardiol*, 2010,55(13):1370-1376.
- [2] 孙源君, B.W. Khalid, 夏云龙. 心房颤动与肺栓塞的关系及治疗[J]. *中国循环杂志*, 2018,33(3):307-309.
- [3] 刘明明, 李爱玲, 修瑞娟. 基质金属蛋白酶的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2018,34(10):1914-1920.
- [4] Butler, G.S, C.M. Overall, Updated Biological Roles for Matrix Metalloproteinases and New "Intracellular" Substrates Revealed by Degradomics[J]. *Biochemistry*, 2009,48(46):10830-10845.
- [5] Mancini, A. J.A. Di Battista. Transcriptional regulation of matrix metalloprotease gene expression in health and disease[J]. *Front Biosci*, 2006(11): 423-446.
- [6] 金秀丽, 关立克. 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化的关系及其临床意义[J]. *吉林医学*, 2017,38(6):1142-1144.
- [7] Wagsater D. MMP-2 and MMP-9 are prominent matrix metalloproteinases during atherosclerosis development in the Ldlr(-/-) Apob(100/100) mouse[J]. *Int J Mol Med*, 2011,28(2): 247-253.
- [8] 蒙航娟, 丛树艳. 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化相关性疾病[J]. *卒中与神经疾病*, 2020,27(3):409-413.
- [9] Dufour A. Role of the hemopexin domain of matrix metalloproteinases in cell migration[J]. *Cell Physiol*, 2008,217(3):643-651.

- [10] Barangi, S, A.W. Hayes and G. Karimi, The more effective treatment of atrial fibrillation applying the natural compounds; as NADPH oxidase and ion channel inhibitors[J].*Crit Rev Food Sci Nutr*,2018,58(7):1230-1241.
- [11] 陈俊,廖应英,孙泽群.基质金属蛋白酶-9与心房颤动的关系及对持续性心房颤动患者复律治疗后复发的预测价值[J].*中国循环杂志*,2017,32(1):67-71.
- [12] 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.
- [13] Neuhold S. Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure-specific therapy[J].*Clin Chem*,2010,56(1):121-126.
- [14] Zheng T. Clinical effect and changes of ET-1, FMD and NO levels in the treatment of acute cerebral infarction with acanthopanax injection[J].*Am J Transl Res*,2021,13(4):3600-3608.
- [15] 王三应.内皮素-1与心脑血管疾病研究进展[J].*心脑血管病防治*,2016,16(4):291-293.
- [16] Iglarz, M, M. Clozel. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction[J].*Cardiovasc Pharmacol*, 2007,50(6):621-628.
- [17] Wang, H. Big endothelin-1 as a predictor of atrial fibrillation recurrence after primary ablation only in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J].*Herz*,2012,37(8):919-925.
- [18] 张鹏.高敏C反应蛋白、脑钠肽及内皮素-1与非瓣膜性心房颤动的相关性[J].*心血管康复医学杂志*,2018,27(6):650-653.
- [19] 赵小辉.血浆尿酸、心房利尿钠肽、内皮素-1水平对急性ST段抬高型心肌梗死并发房颤的预测研究[J].*中国医药导报*,2022,19(11):73-76.
- [20] 许昊.冠状动脉旁路移植术后新发心房颤动的血浆预测因子:倾向性评分匹配研究[J].*北京大学学报(医学版)*,2021.53(6):1139-1143.