

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.008

室壁瘤形成过程中基质金属蛋白酶-9 与心功能及室壁瘤容积相关性研究*

翟虹¹,王春梅²,穆玉明^{2△},关丽娜²,闫雪²

(1.新疆医科大学附属中医医院腹部超声科,乌鲁木齐 830000;

2.新疆医科大学第一附属医院心脏超声科,乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的** 探讨室壁瘤形成过程中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)血清浓度与心功能及室壁瘤容积的相关性。**方法** 20只新西兰大白兔结扎左前降支及左回旋支制作室壁瘤模型。于术前,术后1、2、3 d,术后1、2、3、4周进行常规超声心动图检查,同时耳缘静脉抽血,至术后4周有室壁瘤形成的实验兔纳入研究。使用实时三维超声心动图测量左心室容积、左心室射血分数(LVEF)及室壁瘤容积(LVAV)。采用ELISA法进行MMP-9血清浓度测定。**结果** (1)术后1 d MMP-9血清浓度开始增高,术后3 d达到高峰,至术后4周仍然高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)与术前比较,术后各时间段的左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、LVAV均增大($P<0.05$),LVEF下降($P<0.05$)。(3)直线相关性显示:术后各时间段MMP-9血清浓度与LVEF均具有相关性,其中术后3 d MMP-9血清浓度与LVEF相关性较好($r=0.731, P<0.05$)。术后2 d后各时间段MMP-9血清浓度与LVAV均具有相关性,其中术后3 d MMP-9血清浓度与LVAV相关性较好($r=0.636, P<0.05$)。**结论** MMP-9在室壁瘤形成过程中对心功能和LVAV有一定的影响作用。

[关键词] 基质金属蛋白酶-9;室壁瘤;模型,动物;心脏功能**[中图分类号]** R540.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)32-4487-03

The correlation between matrix metalloproteinase-9 and cardiac function,aneurysm volume in the process of ventricular aneurysm formation*

Zhai Hong¹,Wang Chunmei²,Mu Yuming^{2△},Guan Lina²,Yan Xue²

(1. Department of Abdominal Ultrasound, Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of Echocardiography, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and cardiac function,aneurysm volume in the process of left ventricular aneurysm(LVA) formation. **Methods** Rabbit models of LVA were established in 20 New Zealand rabbits by lighting left anterior descending artery and left circumflex artery. Two-dimensional echocardiography were performed at preoperative and postoperative 1 d, 2 d, 3 d, 1 w, 2 w, 3 w, 4 w. The survived animals which had LVA formed were enrolled. Real time three-dimensional echocardiography was performed to obtain left ventricular volume, LVEF and LVA volume. The MMP-9 serum concentration was measured by ELISA. **Results** (1) There were a significant increase in the serum concentration of MMP-9 from postoperative 1 d and arrived at the peak at postoperative 3 d, there were higher than preoperative at postoperative 4 w ($P<0.05$). (2) Compared with preoperative, the LVEDV, LVESV and LVAV volume at postoperative showed an increase trend ($P<0.05$), while there was a decreasing trend in LVEF ($P<0.05$). (3) The MMP-9 had the better relationship with LVEF at postoperative 1 d, 2 d, 3 d, 1 w, 2 w, 3 w, 4 w, in which MMP-9 had the tightest relationship with LVEF at postoperative 3 d ($r=0.731, P<0.05$). MMP-9 had the better relationship with LVA volume at postoperative 2 d, 3 d, 1 w, 2 w, 3 w, 4 w, in which MMP-9 had the tightest relationship with LVA volume at postoperative 3 d ($r=0.636, P<0.05$). **Conclusion** The MMP-9 had an effect on cardiac function and LVA volume in the process of LVA formation.

[Key words] matrix metalloproteinase-9; left ventricular aneurysm; model, animal; cardiac function

研究证实,左心室重构是急性心肌梗死后心脏重要的病理改变^[1-3]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)通过降解心肌间质的胶原参与左心室的重构进程^[4-6]。MMP-9在心肌梗死后左心室重构和室壁瘤形成中起着重要的推动作用。室壁瘤是急性心肌梗死后左心室重构进展的特殊结果和表现形式,在其形成进程中MMP-9血清浓度与室壁瘤容积和心功能的相关性尚

未见研究报道。本研究通过结扎新西兰白兔冠状动脉建立急性心肌梗死后室壁瘤形成模型,采用ELISA法测定兔MMP-9血清浓度,实时三维超声心动图测量兔急性心肌梗死后室壁瘤容积(LVAV)及心功能演变特点,探讨室壁瘤形成过程中MMP-9血清浓度变化与LVAV及心功能的相关性,旨在为临床评估心功能和预测室壁瘤提供参考依据。

* 基金项目:新疆医科大学科研专项基金(2011YFY07)。 作者简介:翟虹(1972—),副教授、主任医师,博士,主要从事超声诊断及介入治疗。 △ 通讯作者,E-mail:shuanghaizhai@163.com。

1 材料与方 法

1.1 动物选择 选择健康新西兰白兔 20 只,雌雄不限,体重量(2.3±0.5)kg,由新疆医科大学实验动物中心提供。于术前,术后 1、2、3 d,术后 1、2、3、4 周各时间段进行实时三维超声心动图检查,同时耳缘静脉抽血。至术后 4 周将存活且有室壁瘤形成的实验兔纳入本研究。

1.2 方 法

1.2.1 室壁瘤模型的建立 实验兔麻醉后取右侧卧位,选择兔左胸腔第 3~4 肋间隙开胸,显微镜下结扎兔左前降支及左旋支动脉,左旋支动脉结扎部位位于左旋支主干起点与心尖连线的中间位置,左前降支动脉结扎部位位于前降支动脉的起点与心尖连线的中间位置。结扎时连带少量心肌组织一同结扎。结扎后逐层关胸。术后给予肌注先锋霉素 V 针预防感染。

1.2.2 MMP-9 血清学测定 兔 MMP-9 血清浓度采用 ELISA 法进行定量测定(试剂盒:BMS 1203257)。按照标准流程操作,绘制标准曲线计算血清学 MMP-9 浓度。

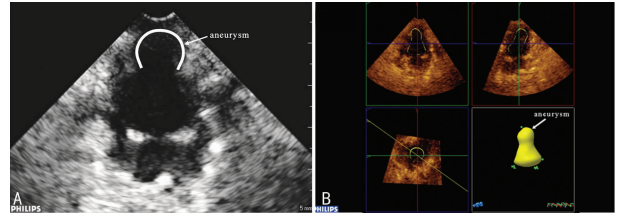
1.2.3 超声数据采集 超声仪器采用 Philips iE33 超声诊断仪,X3-1 实时三维超声探头,频率 2~4 MHz,帧频每秒 24 帧。心电图同步连接并显示在图像上,连续采集标准心尖四腔切面及心尖两腔切面的实时三维图像,留取 5 个心动周期。所储存图像传送到 Qlab 专用超声工作站进行脱机分析。左心室舒张期及收缩期容积的测量依照全容积测量方法^[7],测量左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume,LVEDV),左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume,LVESV)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)。然后激活 GI 3DQ 模式,显示室壁瘤的三维平面,标

记室壁瘤纵切面顶部至底部的垂直距离,软件自动沿垂直距离将室壁瘤分为 9 层切面,在每个相对应的室壁瘤短轴切面逐个描绘室壁瘤轮廓,工作站分析软件自动计算出 LVAV。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行数据分析处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各时间段采用重复测量的方差分析,相关分析采用 Pearson 直线相关, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 模型制作评价 20 只实验兔至术后 4 周实验终点,动物存活 13 只,死亡 7 只,存活动物中有室壁瘤形成 10 只,见图 1。



A:心尖部室壁瘤形成;B:三维超声 LVAV 测量方法。

图 1 室壁瘤形成及容积测定

2.2 三维容积参数及血清 MMP-9 比较 与术前比较,术后各时间段 LVAV、LVESV、LVEDV 均增大,LVEF 均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与术前比较,术后 1 d MMP-9 血清浓度开始升高,术后 3 d 达到高峰,然后逐步下降,至术后 4 周时仍高于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。术后 1 d 无室壁瘤形成。

表 1 各时间段左心室容积与心功能变化($\bar{x} \pm s$)

时间	LVAV(mL)	LVEDV(mL)	LVESV(mL)	LVEF(%)	MMP-9(pg/mL)
术前	—	2.68±0.09	0.84±0.12	71.00±3.54	224.89±67.85
术后 1 d	—	2.89±0.11*	1.11±0.19*	55.00±5.51*	479.56±94.87*
术后 2 d	0.11±0.04*	3.30±0.59*	1.33±0.11*	47.00±3.57*	672.87±104.35*
术后 3 d	0.42±0.15*	3.54±0.76*	1.72±0.09*	42.00±3.28*	1 146.85±112.59*
术后 1 周	0.62±0.21*	3.87±0.64*	2.01±0.12*	38.00±4.21*	812.63±76.54*
术后 2 周	0.86±0.28*	4.10±0.69*	2.43±0.21*	35.00±3.68*	743.56±76.87*
术后 3 周	1.17±0.34*	4.41±0.91*	2.63±0.28*	33.00±3.54*	647.32±68.57*
术后 4 周	1.20±0.27*	4.45±0.87*	2.58±0.19*	34.00±3.21*	426.54±61.87*
F	6.004	6.460	10.433	15.367	107.994
P	0.031	0.001	0.002	0.000	0.000

—:此项无数据;*: $P < 0.05$,与术前比较。

表 2 术后不同时间段 MMP-9 与 LVEF、LVAV 相关性分析

时间	MMP-9 与 LVEF		MMP-9 与 LVAV	
	r	P	r	P
术后 1 d	0.488	<0.05	—	—
术后 2 d	0.554	<0.05	0.458	<0.05
术后 3 d	0.731	<0.05	0.636	<0.05
术后 1 周	0.658	<0.05	0.528	<0.05
术后 2 周	0.536	<0.05	0.435	<0.05
术后 3 周	0.522	<0.05	0.457	<0.05
术后 4 周	0.312	>0.05	0.277	>0.05

—:此项无数据。

2.3 MMP-9 与 LVEF、LVAV 的相关性 术后不同时间段 MMP-9 血清浓度与 LVEF 均具有一定的相关性,其中术后 3 d MMP-9 血清浓度与 LVEF 相关性较好($r = 0.731, P < 0.05$)。术后 2 d 后各时间段 MMP-9 血清浓度与 LVAV 均具有相关性,其中术后 3 d MMP-9 血清浓度与 LVAV 相关性较好($r = 0.636, P < 0.05$)。见表 2。

3 讨 论

急性心肌梗死后随着左心室重构的进展,坏死心肌纤维化,局部心肌运动消失,在心内压力作用下,局部室壁向外膨出形成室壁瘤^[8]。MMP-9 作为急性心肌梗死后左心室重构的推动因素^[9-10],严重影响着左心室重构的进程。本实验结果显

示,在室壁瘤开始形成后,MMP-9 血清浓度一直处于较高的水平,至术后 4 周仍然高于术前,说明 MMP-9 参与了室壁瘤的形成过程,对心肌梗死后室壁瘤的形成起着一定的推动作用。其机制可能是在急性心肌梗死后 MMP-9 通过降解心肌细胞外基质成分,破坏了间质纤维胶原合成和降解之间的动态平衡状态,引起左心室重构进展,造成左心室的扩张和心肌纤维化^[11],进而引起室壁瘤的形成。

研究表明,心脏基质在维护心脏结构和功能完整性方面起着重要作用^[12],MMP-9 在心肌梗死后影响着左心室内径变化与左心室功能障碍^[13-14]。本实验结果发现,在室壁瘤形成过程中 MMP-9 血清浓度一直处于较高水平,并与 LVEF 有较好的相关性,尤其在术后 3 d MMP-9 达到高峰时与 LVEF 的相关性较好,说明在室壁瘤形成过程中,MMP-9 通过推动左心室重构进展,破坏了左心室心肌正常结构,左心室扩张,同时促进心肌坏死纤维化,增加心肌僵硬,心肌收缩力下降,导致左心室收缩功能下降^[15]。尤其是 MMP-9 达到高峰时血清浓度的高低,对心功能的影响尤为严重。

本实验发现,室壁瘤形成过程中 MMP-9 血清浓度与 LVAV 均具有相关性,尤其在术后 3d,MMP-9 达到高峰时与 LVAV 的相关性较好,说明 MMP-9 通过降解细胞外基质推动左心室重构进而影响心脏结构的变化,MMP-9 浓度的变化可能影响着梗死区域心肌纤维化程度,进而影响心肌梗死的范围,而心肌梗死范围在一定程度上决定室壁瘤的大小。因此,MMP-9 在影响左心室重构的进程中对室壁瘤的形成及 LVAV 的大小有着一定的影响,提示通过观察 MMP-9 血清浓度的变化,对临床预测心肌梗死后室壁瘤的形成及 LVAV,具有一定的临床价值。

本实验结果表明,MMP-9 参与了室壁瘤的形成过程,对心功能和 LVAV 有着重要的影响和作用。尤其 MMP-9 达到高峰时对心功能、LVAV 的影响尤为明显,提示在临床预防急性心肌梗死后室壁瘤的形成与发展时,MMP-9 达到高峰的时间段可以作为较好的时间窗。

参考文献

- [1] Yang Y, Ma Y, Han W, et al. Age-related differences in postinfarct left ventricular rupture and remodeling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(4): H1815-1822.
- [2] 赵明俐,李颖. 神经生长因子在急性心肌梗死后左室重构中的可能作用[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(4): 691-692.
- [3] 刘汪昊,余智,王林正. 心型脂肪酸结合蛋白对急性心肌梗死患者左室重构及近期心功能的评估价值[J]. *现代实用医学*, 2014, 26(2): 184-185.
- [4] Mishra A, Srivastava A, Mittal T, et al. Association of matrix metalloproteinase (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(20): 1668-1674.
- [5] 王先梅,祝善俊,何作云. 基质金属蛋白酶与左室重构[J]. *重庆医学*, 2001, 30(1): 31-32.
- [6] Huang W, Wang T, Zhang D, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing CXCR4 attenuate remodeling of postmyocardial infarction by releasing matrix metalloproteinase-9[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(5): 778-789.
- [7] Mu Y, Chen L, Tang Q, et al. Real time three-dimensional echocardiography assessment of left ventricular regional systolic function and dyssynchrony in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *Echocardiography*, 2010, 27(4): 415-420.
- [8] 田海燕,张小杉,雪梅,等. 3D-TEE 在左心室室壁瘤形成后左心室的形态、结构与功能评价中的应用[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(7): 540-542.
- [9] Gu HJ, Gao CB, Gong JL, et al. Comparative proteomic analysis in left ventricular remodeling following myocardial infarction in rats [J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(1): 117-123.
- [10] Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, et al. Impact of metalloproteinases on left ventricular remodeling and heart failure events in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ J*, 2010, 74(6): 1191-1196.
- [11] Sam F, Sawyer DB, Chang DL, et al. Progressive left ventricular remodeling and apoptosis late after myocardial infarction in mouse heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279(1): H422-428.
- [12] Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix; when is enough enough [J]. *Circulation*, 2003, 108(11): 1395-1403.
- [13] Kelly D, Khan SQ, Thompson M, et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(17): 2116-2124.
- [14] Mukherjee R, Snipes JM, Saunders SM, et al. Discordant activation of gene promoters for matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of the metalloproteinases following myocardial infarction [J]. *J Surg Res*, 2012, 172(1): 59-67.
- [15] 郁秀娟,朱红军,黄飞燕,等. 多西环素抑制基质金属蛋白酶对心肌梗死大鼠左室重构和心功能的影响[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(6): 841-845.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-08-22)