

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.002

## OCT 检测冠状动脉斑块特征及其与基质金属蛋白酶相关性研究\*

孙 煌, 杨宏波<sup>△</sup>, 潘家华, 彭云珠, 李锐洁, 喻 雯, 孟照辉, 郭 涛

(昆明医科大学第一附属医院心脏内科 650032)

**[摘要]** **目的** 采用冠状动脉内光学相干断层扫描(OCT)检测冠状动脉粥样硬化斑块特征及其与血清基质金属蛋白酶(MMP)7、MMP9、MMP12水平的关系。**方法** 选择2014年10月至2016年3月拟行冠状动脉造影明确冠状动脉病变的患者,根据OCT检测结果分为稳定斑块组和不稳定斑块组。应用OCT检测斑块的纤维帽厚度、脂质池角度、巨噬细胞浸润、斑块裂隙、斑块内新生血管等特征。搜集研究对象基本资料,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清MMP7、MMP9、MMP12水平。**结果** (1)稳定斑块组纤维帽厚度大于不稳定斑块组( $P<0.01$ );不稳定斑块组脂质池角度、巨噬细胞浸润、内膜侵蚀、斑块出现裂隙均多于稳定斑块组( $P<0.05$ );(2)不稳定斑块组患者MMP7、MMP9水平高于对照组和稳定斑块组( $P<0.05$ );(3)斑块纤维帽厚度与血清MMP9水平呈明显负相关( $r=-0.336, P<0.05$ );巨噬细胞浸润组MMP7、MMP9水平大于无巨噬细胞浸润组( $P<0.05$ );血管内膜有侵蚀组MMP9水平大于无内膜侵蚀组( $P<0.01$ )。**结论** OCT检测能够发现不稳定斑块,而血清MMP7、MMP9水平在不稳定斑块病变患者中明显升高,可作为预测不稳定斑块、指导治疗决策的重要依据。

**[关键词]** 冠心病;不稳定斑块;光学相干断层扫描;基质金属蛋白酶类**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)17-2309-04**Study on correlation between OCT for detecting characteristics of coronary artery plaque and matrix metalloproteinase\***Sun Huang, Yang Hongbo<sup>△</sup>, Pan Jiahua, Peng Yunzhu, Li Ruijie, Yu Wen, Meng Zhaohui, Guo Tao

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** **Objective** To apply the optical coherence tomography(OCT) to detect the characteristics of coronary artery plaque and to investigate its correlation with levels of serum matrix metalloproteinase 7(MMP 7), MMP9 and MMP12. **Methods** The patients undergoing coronary arterial angiography for diagnosing coronary arterial lesions in the cardiology department of our hospital from October 2014 to March 2016 were collected and included into the research subjects. The subjects were divided into the stable plaque group and unstable plaque group based on the results of OCT scanning. The neovascularization characteristics such as the fibrous cap thickness of plaque, angle of lipid pool, macrophage infiltration and plaque cracks were detected by using OCT. ELISA was used to measure serum MMP7, MMP9 and MMP12 levels. **Results** (1) The fibrous cap thickness in the stable plaque group was more than that in the unstable plaque group( $P<0.01$ ); the lipid pool angle, microphage infiltration, intima erosion and plaque cracks in the unstable plaque group were more than those in the stable plaque group( $P<0.05$ ). (2) The MMP7 and MMP9 levels in the unstable plaque group were higher than those in the stable plaque group and control group( $P<0.05$ ). (3) The fibrous cap thickness had significantly negative correlation with serum MMP9 level( $r=-0.336, P=0.034$ ); the MMP7 and MMP9 levels in the microphage infiltration group were higher than those in the non-microphage infiltration group( $P<0.05$ ); the MMP9 level in the intima erosion group was higher than that in the non-intima erosion group( $P<0.01$ ). **Conclusion** OCT can detect and find unstable plaque and the serum levels of MMP7 and MMP9 are significantly elevated in the patients with unstable plaque, which can be used as an important basis for predicting unstable plaque and guiding the treatment decisions.

**[Key words]** coronary disease; unstable plaques; optical coherence tomography; matrix metalloproteinases

全球范围内,每年至少超过七百万人死于冠心病,占到所有疾病死因的12.8%<sup>[1]</sup>。对急性冠状动脉综合征猝死的尸检结果显示,超过80%的破裂斑块,原始管腔狭窄小于70%<sup>[2]</sup>。因此对造成冠状动脉狭窄不严重却是不稳定斑块的识别,在临床中尤其重要。Naghavi等<sup>[3]</sup>据尸检结果提出不稳定斑块的主要病理学特点是:(1)纤维帽薄(厚度小于65 $\mu\text{m}$ );(2)脂质核心大(大于斑块体积的40%)。而光学相干断层扫描(OCT)检测的斑块特征与组织学有良好相关,能够清晰地显示斑块的

解剖结构。巨噬细胞释放的基质金属蛋白酶(MMP)能够降解斑块脂核及纤维帽基质,促使斑块破裂<sup>[4]</sup>, MMP7剪切N钙黏蛋白可促进动脉粥样硬化斑块内平滑肌细胞凋亡<sup>[5]</sup>。MMP9可以高效分解作为粥样斑块基底膜和纤维帽重要组成部分的血管内皮基底膜IV型胶原。MMP12与冠心病等多种疾病有关<sup>[6]</sup>,但其参与冠心病的确切机制仍不清楚。

本研究拟运用OCT检测冠状动脉粥样硬化斑块性质特征,并初步探讨斑块的不稳定性及各种特征与MMP7、MMP9、

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160025);云南省科技厅应用基础研究(2015FB027);云南省科技厅科技惠民计划(2014RA011)。作者简介:孙煌(1982-),博士,主治医师,主要从事冠心病和先天性心脏病介入治疗和研究。△ 通信作者, E-mail: 25741818@qq.com。

表 1 对照组、稳定斑块组及不稳定斑块组患者临床资料比较

项目	对照组(n=12)	稳定斑块组(n=19)	不稳定斑块组(n=21)	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	63.25±5.73	59.48±12.15	59.42±9.65	0.987
男性[n(%)]	9(75.0)	15(71.4)	11(57.9)	0.370
高血压[n(%)]	3(25.0)	12(63.1) <sup>a</sup>	12(63.2) <sup>b</sup>	0.324
糖尿病[n(%)]	3(25.0)	11(57.9) <sup>a</sup>	13(61.9) <sup>b</sup>	0.026
吸烟[n(%)]	6(50.0)	10(47.6)	8(42.1)	0.726
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	24.08±3.17	23.22±2.18	22.96±2.82	0.743
冠心病家族史[n(%)]	3(25.0)	9(42.9)	10(52.6)	0.536
肌酸激酶同工酶( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)	1.09±0.21	1.13±0.41	21.74±43.09	0.034
三酰甘油( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.79±0.70	2.46±1.36	2.53±1.73	0.878
总胆固醇( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	3.72±0.32	4.80±0.71 <sup>a</sup>	4.78±0.96 <sup>b</sup>	0.928
低密度脂蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.14±0.27	2.88±0.43 <sup>a</sup>	3.00±0.59 <sup>b</sup>	0.457
高密度脂蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.05±0.24	1.03±0.27	1.05±0.32	0.908

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与对照组比较。

MMP12 的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2014 年 10 月至 2016 年 3 月入住本院心内科拟行冠状动脉造影明确冠状动脉病变的患者 40 例,均同意研究且签署书面知情同意书。同时选择 12 例冠状动脉造影健康者为对照组。根据 OCT 检查,以纤维帽厚度小于 65  $\mu\text{m}$ ,脂质池角度大于或等于 180<sup>°</sup>[7] 为不稳定斑块标准分为稳定斑块组(21 例)及不稳定斑块组(19 例),同一患者 OCT 检查有多处斑块的以最不稳定的斑块做为分组标准和研究对象。排除标准:急性冠状动脉综合征;患有肿瘤、慢性肾功能不全、慢性阻塞性肺部疾病及风湿免疫性疾病等可能会影响到炎症因子水平的患者。

**1.2 方法** 采用预先设计的表格收集患者基本资料及住院期间生物化学资料;在行冠状动脉造影术前经动脉鞘抽取 5 mL 动脉血,离心取上层血清后保存于一 80  $^{\circ}\text{C}$  冰箱,择期检测 MMP7、MMP9、MMP12 水平。在常规冠状动脉血管造影结束后,对狭窄大于或等于 50% 的斑块进行 OCT 检测,使用 OCT 系统自带软件对斑块性质进行分析测量。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,采用单因素方差分析,比较采用  $q$  检验,计数资料用率表示,采用  $\chi^2$  检验。两指标间的相关性分析采用直线相关性分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基础临床资料比较** 稳定斑块组及不稳定斑块组患者在高血压病、患糖尿病发病率,总胆固醇、低密度脂蛋白水平方面均高于对照组( $P<0.05$ );不稳定斑块组的糖尿病发病率高于稳定斑块组( $P<0.05$ );不稳定斑块组患者肌酸激酶同工酶水平高于稳定斑块组( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 血清 MMP 水平比较** 不稳定斑块组患者 MMP7 水平、MMP9 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不稳定斑块组患者 MMP7 水平、MMP9 水平高于稳定斑块组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );MMP12 水平 3 组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

**2.3 OCT 检测的斑块特征比较** 稳定斑块组、不稳定斑块组

斑块特征比较见表 3。不稳定斑块的特征 OCT 图像见图 1~6。

表 2 对照组、稳定斑块组及不稳定斑块组 MMP 水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,ng/mL)

项目	对照组(n=12)	稳定斑块组(n=19)	不稳定斑块组(n=21)	P
MMP7	1.74±0.82	1.90±0.89	3.14±2.04 <sup>ab</sup>	0.016
MMP9	14.67±5.78	14.17±5.05	22.55±7.72 <sup>ab</sup>	0.000
MMP12	39.22±11.16	44.45±19.58	43.71±22.76	0.913

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与对照组相比;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与稳定斑块组相比。

表 3 稳定斑块组、不稳定斑块组斑块特征比较

项目	稳定斑块组(n=21)	不稳定斑块组(n=19)	P
狭窄程度( $\bar{x}\pm s$ ,%)	56.90±15.69	70.00±21.34	0.032
纤维帽厚度( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )	239.71±120.50	51.79±21.01	0.000
脂质池角度( $\bar{x}\pm s$ , $^{\circ}$ )	112.10±43.46	227.21±75.65	0.008
巨噬细胞[n(%)]	1(4.8)	12(63.2)	0.000
内膜侵蚀[n(%)]	1(4.8)	9(47.4)	0.002
斑块裂隙[n(%)]	0(0.0)	8(42.1)	0.001
斑块钙化[n(%)]	7(33.3)	4(21.1)	0.385
斑块内微通道[n(%)]	3(14.3)	3(15.8)	0.894
血栓[n(%)]	0(0.0)	2(10.5)	0.127

**2.4 斑块纤维帽厚度、脂质池角度与 MMP7、MMP9、MMP12 的相关关系** 斑块纤维帽厚度与血清 MMP7 水平无相关性( $r=-0.261$ , $P=0.104$ )、与血清 MMP12 水平无相关性( $r=0.126$ , $P=0.438$ );斑块纤维帽厚度与血清 MMP9 水平呈负相关( $r=-0.336$ , $P=0.034$ ),MMP9 越高,纤维帽厚度越薄;斑块脂质池角度与血清 MMP7 水平( $r=0.158$ , $P=0.330$ )、血清 MMP9 水平( $r=0.121$ , $P=0.456$ )及 MMP12 水平( $r=0.136$ , $P=0.403$ )均无相关性。

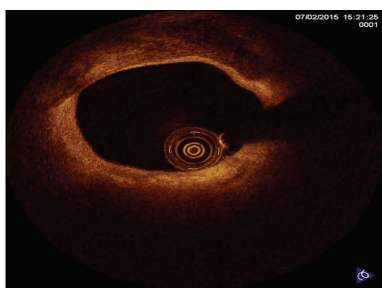


图 1 薄纤维帽粥样斑块

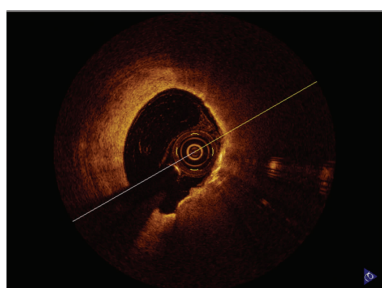


图 2 巨噬细胞浸润

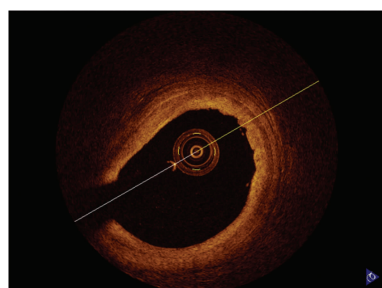


图 3 内膜侵蚀

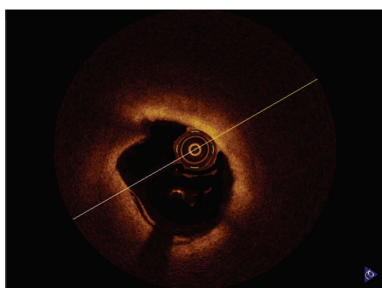


图 4 斑块破裂

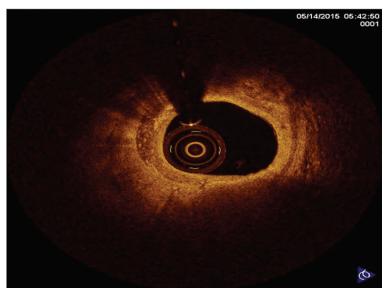


图 5 钙化斑块

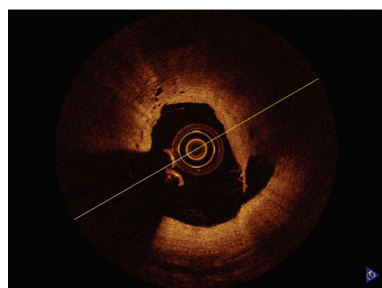


图 6 斑块内新生血管

**2.5 巨噬细胞浸润与 MMP7、MMP9、MMP12 的关系** 巨噬细胞浸润组 MMP7、MMP9 水平大于无巨噬细胞浸润组 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 4 巨噬细胞浸润与 MMP7、MMP9、MMP12 水平 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$ )

项目	无巨噬细胞浸润组 ( $n=29$ )	有巨噬细胞浸润组 ( $n=11$ )	$P$
MMP7	2.09 ± 1.31	3.32 ± 2.00	0.026
MMP9	15.99 ± 6.5	22.65 ± 8.14	0.008
MMP12	48.36 ± 18.3	44.61 ± 22.67	0.917

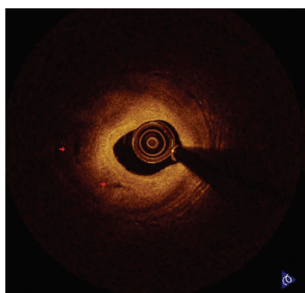


图 7 斑块内微通道

**2.6 斑块裂隙、内膜侵蚀、钙化斑块及斑块内新生血管与 MMP7、MMP9、MMP12 的关系** 有内膜侵蚀组血清 MMP9 水平 ( $25.49 \pm 7.81$ ) ng/mL 高于无内膜侵蚀组 ( $15.7 \pm 5.92$  ng/mL), 差异有统计学意义 ( $P = 0.000$ ), 而 MMP7 和 MMP12 两组间水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。有无斑块裂隙、钙化及斑块内新生血管均与 MMP7、MMP9、MMP12 水平无相关性。用 OCT 随访了 1 例 ACS 患者发生急性冠状动脉综合征事件前后的冠状动脉内病变, 患者在发生 ACS 前即发现斑块内微通道 (图 7), 而发生 ACS 时可见斑块内血肿及血管内

膜完整性破坏与更接近管腔的微通道有关 (图 8), 提示微通道出现且离管腔越近可能提示斑块不稳定。

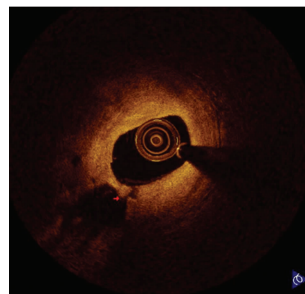


图 8 斑块内血肿

**3 讨 论**

**3.1 OCT 检测冠状动脉粥样硬化斑块特征** Kubo 等<sup>[8]</sup>报道急性心肌梗死相关病变与 SAP 目标病灶相比, 纤维帽厚度 ( $P < 0.01$ ) 显著更薄, TCFA ( $P < 0.01$ ) 发生的频率更大。本研究发现稳定斑块组纤维帽厚度大于不稳定斑块组 ( $P < 0.01$ ); 不稳定斑块组脂质池角度大于稳定斑块组 ( $P < 0.01$ )。再次证实了薄帽纤维及大脂质池是判断斑块稳定性的主要指标。同时本研究发现不稳定斑块组巨噬细胞浸润明显多于稳定斑块组 ( $P < 0.01$ ), 与 Tearney 等<sup>[9]</sup>、Macneill 等<sup>[10]</sup>研究一致, 证实了巨噬细胞的浸润是不稳定斑块的存在的重要指标。而本研究发现不稳定斑块组内膜侵蚀明显多于稳定斑块组 ( $P < 0.01$ ); 不稳定斑块组斑块出现裂隙明显多于稳定斑块组 ( $P < 0.01$ ), 也与 Kubo 等<sup>[11]</sup>研究相符, 进一步表明血管内皮功能紊乱及完整性的破坏在动脉粥样硬化的发展中扮演了很重要的角色。

2010 年 Kitabata 等<sup>[12]</sup>研究发现存在微通道的患者斑块纤维帽更薄 ( $60 \mu\text{m} : 100 \mu\text{m}$ ), TCFA 的比例更高 ( $54\% : 21\%$ ), 斑块更倾向于破裂, 说明存在斑块微通道的患者, 斑块不稳定的可能性更大。而另一个研究比较 ACS 和非 ACS 患

者之间冠状动脉斑块微通道的发生率没有差异,但 ACS 患者冠状动脉内斑块内新生血管离管腔更近 $[(104.6 \pm 67.0) \mu\text{m}$  vs.  $(198.3 \pm 133.0) \mu\text{m}$ ,  $P=0.027$ ]<sup>[13]</sup>。本研究结果提示稳定斑块与不稳定斑块中微通道无差异,但不排除因病例数少导致误差。

### 3.2 血清 MMP7、MMP9、MMP12 对斑块特征的预测价值

本研究发现 MMP7 水平与巨噬细胞浸润有着相关性,而与其他斑块特征无明显相关性。这说明 MMP7 水平的高低反映着巨噬细胞浸润的程度,符合 MMP7 可以由巨噬细胞合成与释放,在斑块纤维帽中,通过促进 N-钙黏蛋白的分解和平滑肌的凋亡,破坏了纤维帽的稳定性,从而增加斑块破裂的可能性,本研究中其他斑块特征差异无统计学意义( $P>0.05$ ),只是呈现变化趋势,可能是因为研究纳入的患者中斑块破裂或极度不稳定者少,导致巨噬细胞浸润程度不高, MMP7 水平升高不明显。

本研究发现 MMP9 水平与斑块纤维帽厚度、巨噬细胞浸润、内膜侵蚀有着明显的相关性,而与斑块脂质池角度、斑块裂隙、斑块钙化、斑块内微通道等无明显相关性。这符合 MMP9 可以由巨噬细胞合成与释放,在斑块纤维帽中,对细胞外基质有极强的降解作用,可以高效分解作为粥样斑块基底膜的纤维帽的重要组成部分的血管内皮基底膜 IV 型胶原;能调节  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶,保护中性粒细胞弹性蛋白酶活性,在内膜侵蚀中起作用。

本研究发现 MMP12 水平与斑块的各项特征等无明显相关性,可能是因为 MMP12 主要存在于斑块纤维帽中,在血清中的水平受斑块纤维帽的破坏程度影响,在斑块未破裂之前,血清中可能变化不大; MMP12 的另一个重要生物学作用是能够激活其他 MMP,使蛋白降解作用放大加速,因此它在斑块的发生、发展中可能不起主要作用,仍需进一步研究证实。

总之, OCT 检测发现冠状动脉粥样硬化斑块薄纤维帽厚度大、脂质池角度大、巨噬细胞浸润多、内膜侵蚀多、斑块裂隙多可以作为斑块不稳定的主要特征;而血清 MMP7、MMP9 水平在不稳定斑块病变患者中显著升高,提示血清 MMP7、MMP9 检测可作为判断冠状动脉斑块是否稳定和指导治疗决策的重要依据,给予这些患者更加积极的危险因素纠治、药物干预、或介入治疗,对减少心血管事件的发生、改善预后意义重大。

### 参考文献

[1] McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI[J]. *Am J Med*, 2011, 124(1): 40-47.

[2] Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque [J]. *Heart*, 2004, 90(12): 1385-1391.

[3] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk

assessment strategies; part II [J]. *Circulation*, 2003, 108(15): 1772-1778.

- [4] Schwartz SM, Galis ZS, Rosenfeld ME, et al. Plaque rupture in humans and mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(4): 705-713.
- [5] Chen YE. Commentary MMP-12, An old enzyme plays a new role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(4): 1069-1070.
- [6] Rao VH, Meehan DT, Delimont D, et al. Role for macrophage metalloelastase in glomerular basement membrane damage associated with alport syndrome [J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(1): 32-46.
- [7] Prati F, Regar E, Mintz GS, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(4): 401-415.
- [8] Kubo T, Imanishi T, Kashiwagi M, et al. Multiple coronary lesion instability in patients with acute myocardial infarction as determined by optical coherence tomography [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(3): 318-322.
- [9] Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography [J]. *Circulation*, 2003, 107(1): 113-119.
- [10] MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, et al. Focal and multifocal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(5): 972-979.
- [11] Kubo T, Imanishi T, Takarada S, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(10): 933-939.
- [12] Kitabata H, Tanaka A, Kubo T, et al. Relation of microchannel structure identified by optical coherence tomography to plaque vulnerability in patients with coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(12): 1673-1678.
- [13] Kato K, Yonetsu T, Kim SJ, et al. Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those with non-acute coronary syndromes: a 3-vessel optical coherence tomography study [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(4): 433-440.