

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.015

MMP-14、MMP-13 与慢性心力衰竭患者心室重构的关系

陈 静¹, 李桂芳²

西安医学院附属宝鸡医院:1. 心血管内科;2. 呼吸与危重症医学科, 陕西宝鸡 721006

摘要:目的 探讨基质金属蛋白酶 14(MMP-14)、基质金属蛋白酶 13(MMP-13)与慢性心力衰竭(CHF)患者心室重构的关系。方法 选取 2019 年 5 月至 2021 年 5 月该院收治的 83 例 CHF 患者为观察组,选取同期健康体检人群 41 例作为对照组。比较两组 MMP-14、MMP-13 水平、心室重构指标的差异,以及不同心功能分级患者 MMP-14、MMP-13 水平及心室重构指标的差异,分析 MMP-14、MMP-13 与 CHF 患者心室重构的关系。结果 观察组 MMP-14、MMP-13 水平明显高于对照组($P < 0.05$);心功能Ⅳ级患者 MMP-14、MMP-13 水平明显高于心功能Ⅱ级、Ⅲ级患者($P < 0.05$),心功能Ⅲ级患者 MMP-14、MMP-13 水平明显高于Ⅱ级患者($P < 0.05$)。观察组左心房内径(LAD)、左心室舒张末期期内径(LVDd)、右心室内径(RVD)、左心室质量指数(LVMI)明显高于对照组($P < 0.05$),左心室短轴缩短率(LVFS)、左心室射血分数(LVEF)明显低于对照组($P < 0.05$);心功能Ⅳ级患者 LAD、LVDd、RVD、LVMI 明显高于心功能Ⅱ级、Ⅲ级患者, LVFS、LVEF 明显低于心功能Ⅱ级、Ⅲ级患者($P < 0.05$);心功能Ⅲ级患者 LAD、LVDd、RVD、LVMI 明显高于Ⅱ级患者, LVFS、LVEF 明显低于心功能Ⅱ级患者($P < 0.05$)。Pearson 相关分析表明, MMP-14、MMP-13 水平与 LAD、LVDd、RVD、LVMI 呈正相关($r > 0, P < 0.001$),与 LVFS、LVEF 呈负相关($r < 0, P < 0.001$)。结论 CHF 患者体内 MMP-14、MMP-13 存在异常高表达,二者随心功能分级升高而升高,且与心室重构存在明显相关性。

关键词:基质金属蛋白酶 14; 基质金属蛋白酶 13; 慢性心衰; 心室重构; 关系

中图分类号:R541

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)15-2078-04

**Relationship between MMP-14, MMP-13 and ventricular remodeling
in patients with chronic heart failure**

CHEN Jing¹, LI Guifang²

1. Department of Cardiology; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Baoji Hospital, Xi'an Medical College, Baoji, Shaanxi 721006, China

Abstract: Objective To explore the relationship between matrix metalloproteinase 14 (MMP-14) and matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) and ventricular remodeling in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 83 patients with CHF admitted to the hospital from May 2019 to May 2021 were selected as the research objects. During the same period, 41 healthy patients were selected as the control group. The differences in the levels of MMP-14 and MMP-13, the differences in ventricular remodeling indexes, and the differences in the levels of MMP-14, MMP-13 and ventricular remodeling indexes in different cardiac function grades between the two groups of patients were compared, and the relationship between MMP-14, MMP-13 and ventricular remodeling in patients with CHF was analyzed. **Results** The levels of MMP-14 and MMP-13 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of MMP-14 and MMP-13 in patients with cardiac function grade Ⅳ were significantly higher than those in patients with cardiac function grade Ⅱ and Ⅲ ($P < 0.05$). The levels of MMP-14 and MMP-13 in patients with cardiac function grade Ⅲ were significantly higher than those in patients with cardiac function grade Ⅱ ($P < 0.05$). Left atrial diameter (LAD), left ventricular end diastolic diameter (LVDd), right ventricular diameter (RVD) and left ventricular mass index (LVMI) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and left ventricular short axis shortening rate (LVFS), left ventricular ejection fraction (LVEF) were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). LAD, LVDd, RVD and LVMI of patients with cardiac function grade Ⅳ were significantly higher than those of patients with cardiac function grade Ⅱ and Ⅲ, and LVFS and LVEF were significantly lower than patients with cardiac func-

tion grade II and III ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that the levels of MMP-14 and MMP-13 were positively correlated with LAD, LVDD, RVD, and LVMI ($r > 0, P < 0.001$), and negatively correlated with LVFS and LVEF ($r > 0, P < 0.001$). **Conclusion** There are abnormally high expressions of MMP-14 and MMP-13 in patients with CHF, the two are increased with the increase of cardiac functional grade, and they have significant correlation with ventricular remodeling.

Key words: matrix metalloproteinase-14; matrix metalloproteinase-13; chronic heart failure; ventricular remodeling; relationship

慢性心力衰竭(CHF)临床发病率及病死率较高,其为各类心脏病发展终末期表现^[1]。患者常感觉全身疲乏、呼吸困难、胸闷,同时伴有较严重的体液滞留。若此种心力衰竭状态持续存在,则称为 CHF。目前临床对于 CHF 发病机制尚未明确。心室重构指机体多种损伤引起心脏形态改变,为一种心室整体代偿的病理反应过程^[2]。有研究表明,心室重构在 CHF 的发生、发展中发挥重要作用^[3]。因此,探讨早期评估诊断心室重构的标志物成为治疗 CHF 的要点。基质金属蛋白酶 14 (MMP-14)、基质金属蛋白酶 13 (MMP-13)均为基质金属蛋白酶家族,MMP-14 参与血管基质降解及重构,MMP-13 主要存在于哺乳动物中^[4]。有研究表明,MMP-14、MMP-13 参与恶性肿瘤的发生、发展、侵袭及转移,但目前关于 MMP-14、MMP-13 在 CHF 患者心室重构中的作用还不清楚^[5]。基于此,本研究观察 MMP-14、MMP-13 与 CHF 患者心室重构的关系,旨在为 CHF 的诊治提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 5 月至 2021 年 5 月本院收治的 83 例 CHF 患者为观察组,其中男 43 例,女 40 例;年龄 49~78 岁,平均(63.59±7.74)岁。依据美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级^[6]分为 II 级 26 例,III 级 34 例,IV 级 23 例。另选取同期健康体检人群 41 例作为对照组,男 23 例,女 18 例;年龄 51~78 岁,平均(64.32±7.12)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究符合《赫尔辛基宣言》内容,并获得本院医学伦理委员会批准通过。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合 CHF 诊断标准,参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[7],既往有高血压、冠心病、扩张性心肌病等病史;有下肢水肿、肝大等全身体液滞留表现,呼吸困难;实验室检查提示 B 型钠尿肽(BNP)水平上升,伴有左心室增大,左心室射血分数(LVEF)在 45% 以下;(2)心功能 II 级以上且 LVEF < 45%;(3)由缺血性心肌病引起;(4)病情稳定,能够有效配合;(5)沟通无障碍;(6)患者及家属均知情同意,并签署同意书。排除标准:(1)合并严重肝脏疾病;(2)急性心肌梗死

或休克;(3)合并自身免疫疾病;(4)合并肿瘤;(5)中途转院治疗或退出研究。

1.3 方法 血清 MMP-14、MMP-13 水平检测:于入院后次日采集患者空腹静脉血 5 mL,以 5 000 r/min 离心,5 min 后将血清分离,放置于 -20 °C 环境中保存。采取酶联免疫吸附试验检测,试剂盒购于上海继锦化学科技有限公司,相关操作严格遵守说明书规范。心室重构相关指标检测:患者平卧,采用彩色超声多普勒检测仪进行检测,探头放置患者胸部心尖处,测量左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVDD)、左心室短轴缩短率(LVFS)、LVEF、右心室内径(RVD)、舒张末室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(PWT),并根据 IVST、PWT、LVDD 值计算左心室质量指数(LVMI)^[8]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理及统计分析。计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间行单因素方差分析。相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 MMP-14、MMP-13 水平比较 观察组 MMP-14、MMP-13 水平明显高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

组别	<i>n</i>	MMP-14($\mu\text{g/L}$)	MMP-13(pg/mL)
观察组	83	36.58±6.34	119.46±13.78
对照组	41	29.68±4.13	102.98±13.63
<i>t</i>		6.330	6.287
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同心功能分级患者 MMP-14、MMP-13 水平比较 心功能 IV 级患者 MMP-14、MMP-13 水平明显高于心功能 II 级、III 级患者($P < 0.05$),心功能 III 级患者 MMP-14、MMP-13 水平明显高于 II 级患者($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组心室重构指标比较 观察组 LAD、LVDD、RVD、LVMI 明显高于对照组($P < 0.05$),LVFS、LVEF 明显低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 不同心功能分级患者心室重构指标比较 心功能Ⅳ级患者 LAD、LVDd、RVD、LVMI 明显高于心功能Ⅱ级、Ⅲ级患者, LVFS、LVEF 明显低于心功能Ⅱ级、Ⅲ级患者 ($P < 0.05$); 心功能Ⅲ级患者 LAD、LVDd、RVD、LVMI 明显高于Ⅱ级患者, LVFS、LVEF 明显低于心功能Ⅱ级患者 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 MMP-14、MMP-13 与心室重构指标的相关性 Pearson 相关分析结果表明, MMP-14、MMP-13 水平与 LAD、LVDd、RVD、LVMI 呈正相关 ($r > 0, P < 0.001$), 与 LVFS、LVEF 呈负相关 ($r < 0, P <$

0.001), 见表 5。

表 2 不同心功能分级患者 MMP-14、MMP-13 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

心功能分级	n	MMP-14($\mu\text{g/L}$)	MMP-13(pg/mL)
Ⅱ级	26	31.26 \pm 5.69	134.28 \pm 16.72
Ⅲ级	34	45.78 \pm 5.95*	152.39 \pm 23.74*
Ⅳ级	23	56.21 \pm 5.47*#	166.94 \pm 19.59*#
F		117.687	15.484
P		<0.001	<0.001

注:与Ⅱ级比较, * $P < 0.05$; 与Ⅲ级比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 两组心室重构指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LAD(mm)	LVDd(mm)	LVFS(%)	LVEF(%)	RVD(mm)	LVMI(g/m^2)
观察组	83	44.19 \pm 6.31	67.34 \pm 5.21	17.34 \pm 4.05	31.78 \pm 5.49	29.36 \pm 5.78	142.53 \pm 18.34
对照组	41	27.84 \pm 4.58	43.24 \pm 5.77	36.23 \pm 5.62	63.72 \pm 4.79	14.31 \pm 3.54	75.15 \pm 9.65
t		14.768	23.38	21.402	31.746	15.297	22.035
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 不同心功能分级心室重构指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

心功能分级	n	LAD(mm)	LVDd(mm)	LVFS(%)	LVEF(%)	RVD(mm)	LVMI(g/m^2)
Ⅱ级	26	36.23 \pm 6.19	56.37 \pm 7.84	25.61 \pm 3.23	43.39 \pm 5.06	22.19 \pm 4.57	114.87 \pm 13.69
Ⅲ级	34	47.82 \pm 5.36*	66.21 \pm 6.59*	17.54 \pm 3.06*	34.21 \pm 4.98*	31.38 \pm 3.36*	148.32 \pm 17.84*
Ⅳ级	23	55.35 \pm 8.79*#	75.84 \pm 5.06*#	13.56 \pm 3.67*#	21.45 \pm 3.32*#	45.79 \pm 4.36*#	163.37 \pm 15.42*#
F		51.016	52.490	87.239	138.735	209.270	60.724
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与Ⅱ级比较, * $P < 0.05$; 与Ⅲ级比较, # $P < 0.05$ 。

表 5 MMP-14、MMP-13 与心室重构指标的相关性

心室重构指标	MMP-14		MMP-13	
	r	P	r	P
LAD	0.743	<0.001	0.756	<0.001
LVDd	0.795	<0.001	0.746	<0.001
LVFS	-0.467	<0.001	-0.361	<0.001
LVEF	-0.531	<0.001	-0.406	<0.001
RVD	0.788	<0.001	0.745	<0.001
LVMI	0.724	<0.001	0.680	<0.001

3 讨 论

有研究表明,心室重构参与 CHF 患者疾病发生、发展。CHF 患者通常除心脏功能严重恶化以外,心肌细胞的肥大、心肌纤维化等结构改变均可导致疾病迅速进展^[9]。因此临床应及时防止心室重构的发生,以改善 CHF 患者预后情况。心室重构患者通常心室肌增加并伴有心室形状的改变^[10]。研究表明,神经内分泌异常引起的心室重构为患者预后不良的重要原因^[11]。临床上依据心功能分级标准,分为Ⅰ级、Ⅱ

级、Ⅲ级、Ⅳ级,以此来评估患者心力衰竭的严重程度。有研究表明,CHF 患者心功能分级越高,其心室重构越严重^[12]。而早期诊断心室重构对改善 CHF 患者预后具有重要临床意义。因此寻找新的心室重构标志物成为临床研究热点。

相关文献报道, MMP 对细胞外基质维护起着关键作用,可有效检测 CHF 患者相关成分的丢失情况^[13]。MMP-14 为临床特殊蛋白酶,可参与细胞外基质蛋白降解^[14]。柴丽等^[15]通过研究 CHF 患者与 MMP-14 的关系,发现 CHF 患者 MMP-14 水平明显升高。MMP-13 可降解原纤维胶原蛋白,使得心脏泵血功能受到影响,从而引起心脏萎缩^[16]。本研究结果显示,观察组 MMP-14、MMP-13 水平明显高于对照组,说明 MMP-14、MMP-13 可参与 CHF 的发生、发展。CHF 患者心脏负荷加重,机体炎症因子水平上升,心室重构的发生可能引起 MMP-14、MMP-13 水平呈升高趋势。本研究通过对比 CHF 患者与健康人群心室重构相关指标的差异,发现观察组 LAD、LVDd、RVD、LVMI 明显高于对照组, LVFS、LVEF 明显低于对照组,说明 CHF 患者明显存在不同程度

心室重构^[17]。本研究进一步探讨心功能分级与 MMP-14、MMP-13 水平的变化,发现心功能Ⅳ级患者 MMP-14、MMP-13 水平明显高于心功能Ⅱ级、Ⅲ级患者,心功能Ⅲ级患者 MMP-14、MMP-13 水平明显高于Ⅱ级患者,说明心功能分级越高,MMP-14、MMP-13 水平越高,提示 MMP-14、MMP-13 水平可较好地反映 CHF 病情程度^[18]。同时本研究探讨心功能分级对心室重构是否有影响,发现心功能Ⅳ级患者 LAD、LVDD、RVD、LVMI 明显高于心功能Ⅱ级、Ⅲ级患者,LVFS、LVEF 明显低于心功能Ⅱ级、Ⅲ级患者;心功能Ⅲ级患者 LAD、LVDD、RVD、LVMI 明显高于Ⅱ级患者,LVFS、LVEF 明显低于心功能Ⅱ级患者,说明心功能越差,心室重构越严重,由此也说明心室重构在 CHF 发生、发展中发挥重要作用,临床中应积极预防心室重构发生^[19-20]。Pearson 相关分析结果表明,MMP-14、MMP-13 水平与 LAD、LVDD、RVD、LVMI 呈正相关,与 LVFS、LVEF 呈负相关,提示 MMP-14、MMP-13 与心室重构的发生有着密切关系,临床中应密切监测 MMP-14、MMP-13 水平,警惕心室重构的发生。

综上所述,MMP-14、MMP-13 水平与 CHF 患者心室重构密切相关,参与了 CHF 发生、发展,可随心功能分级的升高而升高,临床上应密切关注 MMP-14、MMP-13 水平变化,警惕心功能改变及心室重构的发生,以便有效改善患者预后。

参考文献

[1] CAPRIOTTI T, MICARI M. Chronic heart failure treatment with the left ventricular assist device [J]. Home Healthc Now, 2019, 37(4): E1-E2.

[2] 孙涛,李雅,郭志华,等. 益心泰对慢性心力衰竭大鼠心室重构及 p-p38MAPK、 β -arrestin 蛋白表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(9): 1090-1093.

[3] ŠPINAR J, ŠPINAROVÁ L, VÍTOVEC J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure[J]. Vnitr Lek, 2018, 64(9): 834-838.

[4] 白嘉玥,顾宁. 心肌梗死后心室重构机制及中医药干预研究进展[J]. 中国中医急症, 2018, 27(4): 730-733.

[5] 张永强,刘俊,陈胜阳,等. 异丙酚影响基质金属蛋白酶对肺腺癌细胞株增殖侵袭能力的作用[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3): 357-361.

[6] 李琦,刘克强,齐新,等. 冠心病心力衰竭病人 NYHA 心功能分级和血清 NT-proBNP 及 HRV 各项指标的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(14): 2058-2060.

[7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

[8] 单瑞,杨培根. 老年慢性心衰患者血清胆汁酸水平与炎症因子及心室重构的关系[J]. 天津医药, 2018, 46(1): 42-45.

[9] 姚宏英,杨胜利,杨勇,等. 超声心动图评价慢性心力衰竭患者右心室功能障碍及其与左心室射血分数的关系[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(3): 285-287.

[10] 张鹏,艾力曼·马合木提,孙娟. 心肌能量代谢与慢性心力衰竭心室重构关系及心肌能量代谢药物应用的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(1): 94-97.

[11] 杨瑛,郑炜,孙莹,等. 不同分期多发性骨髓瘤患者血清 MMP-13 水平与细胞凋亡、自噬的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(1): 18-21.

[12] 石成虎,柏忠美,胡风涛. 慢性心衰患者血清 Ang-2 含量与神经体液指标、心肌重构指标的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(8): 829-832.

[13] 晏平,郭敏军,李惠玲,等. 慢性心力衰竭患者血清 Lp-PLA2、CgA 水平与心室重构的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(20): 88-90.

[14] GILLES C, POLETTE M, CORAUX C, et al. Contribution of MT1-MMP and of human laminin-5 gamma2 chain degradation to mammary epithelial cell migration [J]. J Cell Sci, 2001, 114(16): 2967-2976.

[15] 柴丽,张艳超,赵希坤. 血清 FGF23、MMP-14、CgA 水平与慢性心力衰竭患者心室重构的相关性[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(5): 626-629.

[16] 黄婕,杜成林,韦方练,等. 血清 MMP-13、TIMP-1 表达与慢性心力衰竭心室重构的关系[J]. 河北医药, 2019, 41(8): 1186-1189.

[17] 刘旭,王夜明. 血清和肽素、糖链抗原 125 及氨基末端脑钠肽前体水平与慢性心力衰竭患者心室重构及心功能的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(11): 50-53.

[18] 朱迎春. 瑞舒伐他汀联合美托洛尔对心力衰竭患者血浆 MMP-2、MMP-9 水平和左心室功能的影响[J]. 贵州医药, 2018, 42(1): 52-54.

[19] 任芳,王一丹,甘丰. 血清 hs-CRP、sICAM-1 在慢性心力衰竭患者中的变化及与近期预后的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8): 1107-1111.

[20] 张寒雪,张彬彬,魏旭明,等. 血清 S100 β 、基质金属蛋白酶-13 与慢性心力衰竭患者严重程度的相关性[J]. 岭南心血管病杂志, 2019, 25(6): 691-694.