

网络出版时间: 2015-11-18 10:12:35 网络出版地址: http://www.cnki.net/KCMS/detail/34.1065.R.20151118.1012.036.html

## 颈动脉 IMT、血清 IL-18、MMP-9 及血浆 Fib 与急性冠脉综合征合并 2 型糖尿病的相关性研究

许涛, 刘和俊, 周碧蓉

**摘要** 目的 探讨急性冠脉综合征(ACS)合并 2 型糖尿病(DM)患者颈动脉内膜-中层厚度(IMT)、血浆纤维蛋白原(Fib)、血清白介素-18(IL-18)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的变化规律以及与院内主要心脏不良事件(MACE)的相关性,并且评估上述指标在 ACS 合并 DM 早期预测及预后判断中的价值。方法 选择行冠状动脉造影(CAG)的 ACS 患者 120 例,分为 ACS 合并 DM 组、非 DM 的 ACS 组。选择 DM 患者为 DM 组,体检健康人员为健康对照组。采用彩色多普勒超声诊断仪检测患者的颈动脉 IMT,采用凝固法检测患者血浆 Fib 含量,采用 ELISA 法测定患者血清 IL-18、MMP-9 浓度,并分析 ACS 患者 CAG 特点及住院期间 MACE 的发生情况。结果 两组 ACS 患者颈动脉 IMT、血浆 Fib、血清 IL-18、MMP-9 较健康对照组明显增高( $P < 0.01$ ),其中 ACS 合并 DM 组较非 DM 的 ACS 组颈动脉 IMT、血浆 Fib、血清 IL-18、

MMP-9 明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。两组 ACS 患者颈动脉 IMT、血浆 Fib、血清 IL-18、MMP-9、Gensini 积分五项指标之间呈正相关性。ACS 合并 DM 组冠状动脉以多支病变为主(61.7%),而非 DM 的 ACS 组以单支和双支病变为主(61.7%);Gensini 积分 ACS 合并 DM 组高于非 DM 的 ACS 组( $P < 0.01$ ),其中 ACS 合并 DM 组血管病变以重度和极重度为主(73.3%),非 DM 的 ACS 组血管病变以轻中度为主(56.7%)。两组院内发生 MACE 的 ACS 患者血清 IL-18、MMP-9、血浆 Fib 水平显著高于未发生 MACE 的 ACS 患者。ACS 合并 DM 经标准化治疗后,随时间延长,血清 IL-18、MMP-9、血浆 Fib 呈下降趋势,具有时间-效应关系。结论 颈动脉 IMT、血浆 Fib、血清 IL-18、MMP-9 的检测可作为定量检测冠状动脉粥样硬化进而判断 ACS 合并 2 型 DM 危险程度及近期预后的良好指标。

**关键词** 急性冠脉综合征;糖尿病;颈动脉 IMT;血浆纤维蛋白原;白细胞介素-18;基质金属蛋白酶-9

中图分类号 R 541.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)12-1785-06

2015-09-08 接收

基金项目:安徽高等学校省级自然科学研究重点项目(编号:KJ2011A158)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院心血管内科,合肥 230022

作者简介:许涛,男,硕士研究生;

刘和俊,男,教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: liuhejun@medmail.com.cn

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀,继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临

was conducted among 222 women starting two IVF/ICSI cycles within 12 months. According to the bAFC, patients were divided into group A (AFC  $\geq 9$ ) and group B (AFC  $< 9$ ). The basic condition of the patients, the change in total and mature oocyte yield, fertilization rate, high quality embryo rate, the cumulative pregnancy rate were compared between the consecutive IVF cycles in each group. **Results** In group A, the number of eggs, MII, fertilization rate, high quality embryo rate, the cumulative pregnancy rate in the second IVF cycle were significantly higher than that of the first cycle ( $P < 0.05$ ). The clinical scheme had no big changes between the cycles, all with long program was given priority to. But in the second cycle, the Gn usage was higher than the previous period ( $P < 0.05$ ). In group B, there was no significant difference in both total and mature oocytes between the cycles. However, the optimal embryo rate, cumulative pregnancy rate and the number of short program significantly increased in the second cycle ( $P < 0.05$ ). Among group B, 14 patients used long program in the first cycle, and converted into a short program in the second cycle, which attained more eggs and MII than the former ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** An increase in total and mature oocyte yield between cycles is found in women with normal ovarian reserve and is associated with an appropriately increased in daily Gn used dose in the second cycle. Compared with the long program, the short program may be more suitable in patients with diminished ovarian reserve.

**Key words** repeated *in vitro* fertilization and embryo transfer; the number of oocytes; repeated cycle; ovulation induction

床综合征。ACS 是多种危险因素作用于不同致病环节所致的疾病,由于病变严重、危险程度高受到人们关注。其中糖尿病(diabetes mellitus, DM)是最重要的危险因素之一<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>表明炎症反应和纤溶系统异常是 DM 并发动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发病机制之一。其中白介素-18(interleukin-18, IL-18)是重要的前炎症因子之一,参与 AS 斑块内的炎症反应,其水平在 ACS 患者中具有独立的预后意义<sup>[3]</sup>。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases 9, MMP-9)是降解细胞外基质的主要酶类,不仅参与 AS 的发生,而且破坏斑块的稳定性,诱发 ACS<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明, MMP-9 在 DM 血管并发症中起重要作用。目前对血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)影响 ACS 预后方面的具体机制研究不多,可能与 ACS 的冠状动脉内易损斑块破裂、继发性血栓形成有关<sup>[6]</sup>。颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)作为全身 AS 的一个表现,与冠状动脉粥样硬化有着密切的联系,通过测定颈动脉内膜-中层厚度(intima-media thickness, IMT)可间接反映冠心病(coronary heart disease, CHD)的有无及病变的严重程度<sup>[7]</sup>。该研究旨在探讨 CAS 超声标识、Fib、IL-18 及 MMP-9 与 ACS 合并 DM 的相关性。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取 2014 年 8 月~2015 年 1 月在安徽医科大学第一附属医院心血管内科行冠状动脉造影(coronary arteriography, CAG)检查的 ACS 患者 180 例,年龄 46~75(60±15)岁(男女比例适中),病程均大于 3 年,包括不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死、ST 段抬高型心肌梗死,其中选择 60 例合并 2 型 DM 的 ACS 患者为 ACS 合并 DM 组。选择无 DM 病史且糖耐量正常的 ACS 患者 60 例为非 DM 的 ACS 组;此外选择我院 60 例 DM 患者(病程大于 3 年,无明显心电图变化)为 DM 组;60 例体检健康人员(无 DM、心电图正常)为健康对照组。4 组年龄、性别均有可比性。诊断标准:ACS 诊断标准符合 ACC/AHA 2000 年 ACS 诊断标准<sup>[8]</sup>。DM 诊断标准符合中华医学会 DM 分会制定的中国 2 型 DM 防治指南<sup>[9]</sup>(2010 版)的 2 型 DM 诊断标准。排除标准:严重肝肾肾功能不全及心功能不全、急性心肌炎、颈动脉外科或介入手术及冠脉搭桥手术、自身免疫性疾病及结缔组织病、心脏瓣膜病、肿瘤、多发性大动脉炎。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 患者基线资料收集** 包括性别、年龄、身高、体重、血压(采用电子血压计测量)、吸烟史、饮酒史、高血压史、DM 史、血脂异常史、遗传家族史等。

**1.2.2 颈动脉 IMT 的测定** ACS 患者均于行 CAG 术前 3~5 d 行颈动脉超声检查(健康对照组于入院当日行颈动脉超声检查)。采用德国 siemensG60S 彩色多普勒超声检查仪,频率 5.0~12.0 MHz 血管探头。受检者取平卧位,头部稍后仰,偏向检查对侧 45°,充分暴露颈部动脉,在心室舒张末期选取测量点为颈总动脉远段 1 cm、膨大部、颈内动脉近段 1 cm,总计长 3 cm 的颈动脉段。取其均值作为 IMT 值,同时观察颈动脉斑块。

**1.2.3 各项生化指标的测定** 患者于住院次日清晨禁食 10 h 后抽取空腹肘静脉血(健康对照组于当日清晨),采用凝固法检测血浆 Fib 含量,余各项指标均采用自动生化分析仪测定,包括肝肾功能、血脂、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)等。

**1.2.4 血清 IL-18、MMP-9 浓度测定** 清晨空腹抽取肘静脉血,注入已预先加入 EDTA 及抑肽酶的试管中,立即放置冰上,于高速冷冻离心机中离心 15 min 3 000 r/min,分离出血清,置于 -70 °C 冰箱集中保存待检,避免反复冻溶。应用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清 IL-18、MMP-9 的水平。试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,检测仪器为德国生产的酶标仪 MODE-550。

**1.2.5 ACS 患者 CAG 特点及住院期间 MACE 发生情况** CAG 检查结果包括病变血管支数、病变程度等。按照 CAG 检查结果,对患者的血管病变程度进行 Gensini 评分。Gensini 评分 <20 分为轻度病变;≥20 分且 <40 分为中度病变;≥40 分且 <100 分为重度病变;≥100 分为极重度病变。ACS 患者住院期间 MACE 发生情况:观察所有入选 ACS 患者住院期间 MACE 的发生,包括心绞痛、非致死性再梗死、梗死相关血管再次血运重建、心力衰竭及心源性死亡<sup>[10]</sup>。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,分类资料以例数(百分率)表示。配对样本均数采用 *t* 检验。多组间比较采用单因素分析及两两比较采用 SNK-*q* 检验。分类资料概率的差异采用  $\chi^2$  检验。颈动脉 IMT、血浆 Fib、血清 IL-18、MMP-9、Gensini 积分变量间的相关性应用

线性相关分析。

## 2 结果

**2.1 各组基线资料及危险因素的比较** 各组在性别、饮酒史比较差异无统计学意义。与健康对照组比较 ACS 合并 DM 组和非 DM 的 ACS 组中年龄、体质指数( body mbum index ,BMI)、收缩压明显增高 吸烟比例更大 舒张压明显降低(  $P < 0.05$ ); DM 组收缩压、BMI 明显增高(  $P < 0.05$  )。与非 DM 的 ACS 组比较 ACS 合并 DM 组年龄较高(  $P < 0.05$  )。见表 1。

**2.2 各组生化指标的比较** 各组血清总胆固醇( total cholesterol ,TCH)、载脂蛋白 B( apolipoprotein B ,APOB) 比较 差异无统计学意义。与健康对照组比较 ACS 合并 DM 组 FBG、HbA1c、三酰甘油( tri-glyceride ,TG)、低密度脂蛋白胆固醇( low density lipoprotein cholesterin ,LDL)、脂蛋白( a) [lipoprotein a ,LP( a) ]、肌酐( creatinine ,CRE)、尿素氮( blood urea nitrogen ,BUN)、尿酸( uric acid ,UA)、脑钠肽

( brain natriuretic peptide ,BNP)、高敏 C 反应蛋白( high sensitive c-reactive protein ,hs-CRP) 明显增高(  $P < 0.05$  ) 高密度脂蛋白胆固醇( high density lipoprotein cholesterol ,HDL)、载脂蛋白 A( apolipoprotein A ,APOA) 明显降低(  $P < 0.05$  );非 DM 的 ACS 组 LDL、LP( a)、CRE、BUN、UA、BNP、hs-CRP 明显增高(  $P < 0.05$  ) ,APOA 明显降低(  $P < 0.05$  ); DM 组 FBG、HbA1c、LDL、LP( a) 明显增高 ,APOA 明显降低(  $P < 0.05$  )。与 DM 组比较 ACS 合并 DM 组 CRE、BUN、UA、BNP、hs-CRP 明显增高(  $P < 0.05$  );非 DM 的 ACS 组 FBG、HbA1c 明显降低(  $P < 0.05$  ) ,CRE、UA、BUN 明显增高(  $P < 0.05$  )。与非 DM 的 ACS 组比较 ACS 合并 DM 组 FBG、HbA1c、TG、BNP、hs-CRP 明显增高(  $P < 0.05$  )。见表 2。

**2.3 各组颈动脉 IMT、血浆 Fib、以及血清 MMP-9、IL-18 水平的比较** 与健康对照组比较 ACS 合并 DM 组、非 DM 的 ACS 组及 DM 组患者颈动脉 IMT、血浆 Fib、血清 IL-18、MMP-9 明显增高(  $P <$

表 1 各组基线资料及危险因素比较

| 项目                                       | ACS 合并 DM 组   | 非 DM 的 ACS 组 | DM 组        | 健康对照组      | F/ $\chi^2$ 值 |
|------------------------------------------|---------------|--------------|-------------|------------|---------------|
| 男/女( n )                                 | 36/24         | 38/22        | 39/21       | 38/22      | -             |
| 年龄( 岁 $\bar{x} \pm s$ )                  | 65.4 ± 8.1* # | 61.1 ± 8.8*  | 61.0 ± 7.7  | 59.3 ± 5.9 | 16.8          |
| 男                                        | 65.5 ± 7.7* # | 60.9 ± 8.8   | 61.6 ± 7.7  | 59.8 ± 3.5 | 10.4          |
| 女                                        | 64.9 ± 7.0* # | 61.4 ± 9.0   | 59.8 ± 7.8  | 59.2 ± 4.1 | 11.9          |
| 高血压病[ n( % ) ]                           | 22( 36.1)     | 24( 40.0)    | 20( 33.3)   | -          | 0.6           |
| 收缩压( kPa $\bar{x} \pm s$ )               | 17.9 ± 2.9*   | 18.5 ± 3.0*  | 17.6 ± 2.7* | 16.0 ± 2.8 | 9.6           |
| 舒张压( kPa $\bar{x} \pm s$ )               | 10.5 ± 1.6*   | 10.8 ± 1.3*  | 10.8 ± 1.3  | 11.1 ± 2.1 | 5.4           |
| BMI( kg/m <sup>2</sup> $\bar{x} \pm s$ ) | 25.0 ± 2.8*   | 24.8 ± 3.3*  | 25.3 ± 2.9* | 22.8 ± 1.2 | 10.5          |
| 吸烟史[ n( % ) ]                            | 35( 58.3)*    | 30( 50.0)*   | 23( 38.3)   | 20( 33.3)  | 7.8           |
| 饮酒史[ n( % ) ]                            | 29( 48.3)     | 27( 45.0)    | 25( 41.7)   | 24( 40.0)  | 1.0           |

与健康对照组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与非 DM 的 ACS 组比较: #  $P < 0.05$

表 2 各组生化指标的比较(  $\bar{x} \pm s$  )

| 项目                | ACS 合并 DM 组                    | 非 DM 的 ACS 组                  | DM 组             | 健康对照组          | F 值    |
|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|----------------|--------|
| FBG( mmol/L)      | 11.14 ± 4.80* <sup>△</sup>     | 5.74 ± 0.90 <sup>#</sup>      | 11.56 ± 4.12*    | 5.51 ± 0.40    | 62.70  |
| HbA1c( % )        | 7.76 ± 1.41* <sup>△</sup>      | 4.59 ± 0.50 <sup>#</sup>      | 8.05 ± 1.40*     | 4.38 ± 0.31    | 219.40 |
| TG( mmol/L)       | 1.88 ± 1.68* <sup>△</sup>      | 1.43 ± 0.66                   | 1.65 ± 1.01      | 1.28 ± 0.36    | 3.69   |
| TCH( mmol/L)      | 4.56 ± 1.25                    | 4.55 ± 0.96                   | 4.47 ± 1.02      | 4.22 ± 0.44    | 1.90   |
| HDL( mmol/L)      | 1.14 ± 0.30*                   | 1.25 ± 0.39                   | 1.22 ± 0.43      | 1.36 ± 0.47    | 3.00   |
| LDL( mmol/L)      | 3.10 ± 1.17*                   | 2.72 ± 0.86*                  | 2.65 ± 0.85*     | 2.39 ± 0.39    | 7.41   |
| APOA( g/L)        | 1.13 ± 0.28*                   | 1.10 ± 0.28*                  | 1.09 ± 0.29*     | 1.28 ± 0.33    | 6.58   |
| APOB( g/L)        | 2.14 ± 9.57                    | 1.89 ± 0.22                   | 0.89 ± 0.22      | 0.85 ± 0.10    | 1.04   |
| LP( a) ( mg/L)    | 210.67 ± 123.90*               | 230.0 ± 149.25*               | 245.07 ± 107.15* | 104.47 ± 65.42 | 11.51  |
| CRE( $\mu$ mol/L) | 87.19 ± 41.28* <sup>#</sup>    | 88.8 ± 41.66* <sup>#</sup>    | 63.77 ± 15.93    | 69.4 ± 15.98   | 9.32   |
| BUN( mmol/L)      | 8.09 ± 4.39* <sup>#</sup>      | 6.79 ± 4.0*                   | 6.09 ± 1.24      | 4.91 ± 1.0     | 7.13   |
| UA( $\mu$ mol/L)  | 354.73 ± 127.20* <sup>#</sup>  | 338.32 ± 114.60* <sup>#</sup> | 293.30 ± 72.61   | 296.72 ± 75.29 | 8.55   |
| BNP( pg/ml)       | 215.15 ± 162.36* <sup>#△</sup> | 124.91 ± 84.62* <sup>#</sup>  | 34.17 ± 23.71    | 8.17 ± 2.56    | 16.81  |
| hs-CRP( mg/L)     | 43.57 ± 29.05* <sup>#△</sup>   | 13.92 ± 8.64*                 | 7.06 ± 5.63      | 1.19 ± 0.11    | 18.73  |

与健康对照组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与 DM 组比较: #  $P < 0.05$ ; 与非 DM 的 ACS 组比较: <sup>△</sup>  $P < 0.05$

表3 各组颈动脉 IMT、血浆 Fib 及血清 IL-18、MMP-9 水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目            | ACS 合并 DM 组                      | 非 DM 的 ACS 组                 | DM 组                         | 健康对照组         | F 值    |
|---------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------|--------|
| 颈动脉 IMT( mm)  | 2.17 ± 0.82 <sup>***△△</sup>     | 1.53 ± 0.54 <sup>**</sup>    | 1.45 ± 0.49 <sup>**</sup>    | 0.89 ± 0.13   | 53.91  |
| 血浆 Fib( g/L)  | 5.04 ± 1.16 <sup>***△△</sup>     | 4.02 ± 0.77 <sup>**</sup>    | 3.65 ± 1.13 <sup>**</sup>    | 2.89 ± 0.39   | 56.88  |
| IL-18( pg/ml) | 213.78 ± 102.73 <sup>***△△</sup> | 137.41 ± 35.41 <sup>**</sup> | 128.14 ± 49.04 <sup>**</sup> | 67.84 ± 36.31 | 18.68  |
| MMP-9( ng/ml) | 37.12 ± 9.07 <sup>***△△</sup>    | 27.84 ± 6.87 <sup>***</sup>  | 20.88 ± 4.90 <sup>**</sup>   | 16.28 ± 2.23  | 124.60 |

与健康对照组比较: <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$ ; 与 DM 组比较: <sup>##</sup>  $P < 0.01$ ; 与非 DM 的 ACS 组比较: <sup>△△</sup>  $P < 0.01$

0.01)。与 DM 组比较,ACS 合并 DM 组患者颈动脉 IMT、血浆 Fib、血清 IL-18、MMP-9 明显增高 ( $P < 0.01$ ),非 DM 的 ACS 组 MMP-9 明显增高 ( $P < 0.01$ )。与非 DM 的 ACS 组比较,ACS 合并 DM 组患者颈动脉 IMT、血浆 Fib、血清 IL-18、MMP-9 明显增高 ( $P < 0.01$ )。见表 3。

#### 2.4 两组 ACS 患者颈动脉 IMT、Gensini 积分、血浆 Fib 以及血清 IL-18、MMP-9 之间的相关性比较

两组 ACS 患者 Gensini 积分与颈动脉 IMT、血浆 Fib、血清 IL-18、MMP-9 呈正相关性(回归系数  $R = 0.47、0.23、0.40、0.37$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。颈动脉 IMT 与血浆 Fib、血清 IL-18、MMP-9 呈正相关性 ( $R = 0.51、0.40、0.46$ ,  $P < 0.01$ )。血浆 Fib 与血清 IL-18、MMP-9 呈正相关性 ( $R = 0.56、0.58$ ,  $P < 0.01$ )。血清 IL-18 与 MMP-9 呈正相关性 ( $R = 0.78$ ,  $P < 0.01$ )。

#### 2.5 ACS 合并 DM 组和非 DM 的 ACS 组 CAG 结果的比较

ACS 合并 DM 组以多支病变为主 (61.7% 37/60),而非 DM 的 ACS 组以单支和双支病变为主 (61.7% 37/60); 与非 DM 的 ACS 组比较,ACS 合并 DM 组单支病变较少 ( $P < 0.01$ ),多支病变较多 ( $P < 0.05$ )。ACS 合并 DM 组 Gensini 积分高于非 DM 的 ACS 组 ( $t = 5.60$ ,  $P < 0.01$ )。ACS 合并 DM 组血管病变以重度和极重度为主 (73.3% 44/60),非 DM 的 ACS 组血管病变以轻中度为主 (56.7% 34/60); 与非 DM 的 ACS 组比较,ACS 合并 DM 组轻度病变较少 ( $P < 0.01$ ),重度和闭塞病变较多 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

#### 2.6 两组 ACS 患者颈动脉 IMT、血清 IL-18、MMP-9、血浆 Fib 与院内 MACE 发生的关系

将两组 ACS 患者根据各自住院期间 MACE 的发生情况分为 MACE 组和无 MACE 组,应用  $t$  检验分别比较两个亚组之间颈动脉 IMT、血清 IL-18、MMP-9 及血浆 Fib 水平的差异。结果显示:与无 MACE 组比较,MACE 组中的颈动脉 IMT、IL-18、MMP-9、Fib 水平升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 5。

表4 ACS 合并 DM 组和非 DM 的 ACS 组 CAG 结果的比较

| 项目                             | ACS 合并 DM 组               | 非 DM 的 ACS 组 | $\chi^2$ 值 |
|--------------------------------|---------------------------|--------------|------------|
| 病变血管数量 [n( % )]                |                           |              |            |
| 单支                             | 4( 6.7 ) <sup>**</sup>    | 18( 30.0)    | 10.8       |
| 双支                             | 16( 26.7)                 | 19( 31.7)    | 0.4        |
| 多支                             | 37( 61.7 ) <sup>*</sup>   | 16( 26.7)    | 14.8       |
| Gensini 积分(分 $\bar{x} \pm s$ ) | 65.6 ± 32.0 <sup>**</sup> | 33.9 ± 20.2  | -          |
| 病变程度 [n( % )]                  |                           |              |            |
| 轻                              | 6( 10.0 ) <sup>**</sup>   | 21( 35.0)    | 10.7       |
| 中                              | 10( 16.7)                 | 13( 21.7)    | 0.5        |
| 重                              | 33( 55.0 ) <sup>*</sup>   | 20( 33.3)    | 5.7        |
| 极重                             | 11( 18.3)                 | 6( 10.0)     | 1.7        |
| 闭塞病变 [n( % )]                  | 36( 60.0 ) <sup>*</sup>   | 20( 33.3)    | 8.5        |

与非 DM 的 ACS 组比较: <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$

表5 ACS 患者颈动脉 IMT、血清 IL-18、MMP-9、血浆 Fib 与院内发生 MACE 的相关性( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目            | MACE 组<br>(n = 33)          | 无 MACE 组<br>(n = 87) | t 值  |
|---------------|-----------------------------|----------------------|------|
| 颈动脉 IMT( mm)  | 2.35 ± 0.70 <sup>**</sup>   | 1.66 ± 0.71          | 4.80 |
| IL-18( pg/ml) | 247.02 ± 94.87 <sup>*</sup> | 148.42 ± 38.97       | 2.10 |
| MMP-9( ng/ml) | 37.65 ± 8.40 <sup>**</sup>  | 30.52 ± 8.86         | 3.99 |
| 血浆 Fib( g/L)  | 5.24 ± 1.46 <sup>**</sup>   | 4.26 ± 0.80          | 4.68 |

与无 MACE 组比较: <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$

#### 2.7 ACS 合并 DM 患者治疗前后颈动脉 IMT、血清 IL-18、MMP-9、血浆 Fib 的动态变化

选取 ACS 合并 DM 患者 40 例,给予阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素、 $\beta$  受体阻滞剂、ACEI 和他汀类药物标准化治疗,并给予“诺和灵”胰岛素控制血糖。观察患者动脉 IMT、血浆 Fib、血清 IL-18、MMP-9 的 3 个月内的动态变化,成功随访 28 例。结果显示:颈动脉 IMT 治疗前后无明显改变,血清 IL-18、MMP-9、血浆 Fib 治疗后随时间呈下降趋势。与治疗前比较,血清 MMP-9、血浆 Fib 3 个月后下降更加明显 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 6。

### 3 讨论

目前 CHD 伴随 DM 的发病机制尚不明确,除传统危险因素如高龄、女性、遗传、血脂紊乱、高血压、吸烟和肥胖等外,还有胰岛素抵抗、内皮功能受损、

表6 ACS合并DM患者治疗前后颈动脉IMT、血浆Fib、血清IL-18、MMP-9的变化( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目           | 治疗前            | 治疗后2周          | 治疗后1个月         | 治疗后3个月         | F值   |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| 颈动脉IMT(mm)   | 2.16 ± 0.88    | 2.14 ± 0.84    | 2.13 ± 0.78    | 2.11 ± 0.76    | 0.52 |
| IL-18(pg/ml) | 223.30 ± 87.71 | 207.52 ± 82.23 | 156.62 ± 19.75 | 152.20 ± 33.09 | 1.60 |
| MMP-9(ng/ml) | 35.97 ± 10.31  | 34.52 ± 6.87   | 32.94 ± 7.83   | 29.41 ± 7.35*  | 4.46 |
| 血浆Fib(g/L)   | 5.17 ± 1.62    | 4.88 ± 0.50    | 4.64 ± 0.62    | 4.14 ± 0.60**  | 5.81 |

与治疗前比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

纤溶系统异常、氧化应激反应增强、慢性炎症反应因子和细胞因子增高等非传统的危险因素。研究<sup>[11]</sup>表明,DM是一种多因素参与的复杂病症,与心血管事件的发生密切相关,可增加MACE风险,DM合并UAP甚至急性心肌梗死的发生率远高于非DM患者,且病死率高,预后较差。本研究通过对4组患者的基本资料及颈动脉IMT、血浆Fib、血清IL-18、MMP-9的测定,探讨颈动脉IMT、血浆Fib、血清IL-18、MMP-9的变化规律,进而判断ACS合并DM的危险程度及近期预后。

CAS病变可表现出能被超声检出的IMT增加,由于其有良好的敏感性、无创性和可重复性,已逐渐成为在体表评价冠状动脉粥样硬化程度的指标。CAS的严重程度与冠状动脉粥样硬化的严重程度相关<sup>[12]</sup>,本研究结果与之一致。在CHD高危人群的筛选中CAG这项侵入性检查难以普及。因此颈动脉IMT是冠状动脉粥样硬化的早期预测指标,同时也是反映近期预后及院内MACE发生的一个可靠、易测的指标。

血浆Fib是一种急性时相蛋白,可通过多种机制引起内皮损伤和功能异常,能够刺激血管平滑肌细胞增生,促进动脉粥样硬化斑块形成和发展,是反映血栓状态一个指标<sup>[13]</sup>。血清IL-18是重要的促炎因子,在炎症及级联放大反应中居于中心地位。Blankenberg et al<sup>[14]</sup>发现血清基线IL-18的中位数浓度显著高于未发生者,未来发生心血管死亡的风险也随着血清IL-18的增高而增加。是未来发生致死性心血管事件的独立预测因子。血清MMP-9又称明胶酶B,是破坏血管内弹力膜的主要酶类,被认为与AS和血管重建的关系最密切<sup>[15]</sup>。而本研究中ACS合并DM组及院内发生MACE组患者中血浆Fib、血清IL-18、MMP-9明显高于健康对照组。证实了血浆Fib、血清IL-18、MMP-9与冠状动脉粥样硬化及斑块的不稳定性发生相关,是急性冠状动脉事件的独立的危险因素,是ACS尤其合并DM的独立

预测因子。

综上所述,颈动脉IMT、血浆Fib、血清IL-18、MMP-9水平能够无创性地研究冠状动脉粥样硬化的变化过程,评估冠状动脉粥样硬化病变的严重程度。尤其对于ACS合并DM的患者,血浆Fib、血清IL-18、MMP-9都参与其中,即可作为ACS合并DM患者斑块不稳定或者破裂的指标,同时可作为ACS合并DM患者的危险程度分析。随着血浆Fib、血清IL-18、MMP-9机制的进一步阐明及相关药物的开发,将为ACS合并DM的预防和治疗提供针对性的思路及更有力的理论依据。

#### 参考文献

- [1] 丁法明,王聪霞,张春艳,等. 基质金属蛋白酶-9和白介素-18在冠心病及糖尿病大血管并发症中的作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 35(5): 646-50.
- [2] 薛莉,潘金生,刘应才,等. 急性冠脉综合征冠脉病变严重性与纤溶及炎症指标的相关性研究[J]. 泸州医学院学报, 2008, 31(3): 276-8.
- [3] 魏敏,刘文卫,江华,等. 冠心病患者颈动脉内膜-中层厚度与血清白细胞介素-18水平关系的探讨[J]. 临床超声医学杂志, 2008, 10(3): 158-60.
- [4] 王绍欣,董平栓,杨旭明,等. 急性冠状动脉综合征患者冠状动脉血及外周血血浆基质金属蛋白酶-9水平检测[J]. 郑州大学学报(医学版), 2006, 41(6): 1092-10.
- [5] 魏美琪,陈晓隆,冯雪梅,等. PDR中血管内皮生长因子与纤维化相关细胞因子的相关性[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(3): 454-8.
- [6] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I[J]. Circulation, 2003, 108(14): 1664-72.
- [7] 刘梅,施有为,张晓红,等. 冠心病患者颈动脉超声检查的特征[J]. 心血管康复医学杂志, 2011, 20(4): 382-4.
- [8] Braunwald E, Antman E M, Beasley J W, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3):

- 970 - 1062.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011.
- [10] 高景芳. 急性心肌梗死急诊介入治疗中血栓抽吸导管的常规应用 [D]. 河北医科大学, 2012.
- [11] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型 [J]. 中国糖尿病杂志 2000 8(1): 5 - 6.
- [12] 朴峻. 颈动脉 IMT, hs-CRP 和 NT-pro BNP 与 ACS 合并糖尿病的相关性研究 [D]. 吉林大学, 2012.
- [13] 张润军, 杨丽霞. 冠心病危险因素与冠状动脉病变的相关性分析 [J]. 解放军医药杂志, 2011, 23(1): 7 - 11.
- [14] Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardio-vascular death in stable and unstable angina [J]. *Circulation*, 2002, 106(1): 24 - 30.
- [15] Moshal K S, Sen U, Tyagi N, et al. Regulation of homocysteine induced MMP-9 by ERK1/2 pathway [J]. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006, 290(3): C883 - 91.

## The relationship of ACS patients complicated with diabetes with carotid artery IMT , serum IL-18 ,MMP-9 and plasma Fib

Xu Tao , Liu Hejun Zhou Birong

( Dept of Cardiology , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022)

**Abstract Objective** To analyze the characteristic of some important clinical indicators , including carotid artery intima-middle thickness ( IMT ) , peripheral blood Fib levels , serum IL-18 concentrations and serum MMP-9 concentrations of acute coronary syndrome ( ACS ) patients. On the other hand , to investigate the correlation among those indicators and major adverse cardiac events ( MACE ) , and further to evaluate the value of those indicators in early prediction and prognosis judgement of ACS patients with diabetes( DM ) in clinic. **Methods** This study enrolled 120 ACS patients who had received coronary arteriography( CAG ) examination. Among them , 60 cases had DM. Meanwhile , 60 cases who had DM were selected as DM group 60 cases of healthy people who received physical health examination were selected as the control group. Carotid artery IMT was determined by color doppler ultrasonography. The levels of Fib in peripheral blood were detected by solidification method. Immune turbidimetric method and ELISA were used to measure the concentrations of serum IL-18 and MMP-9 respectively. The CAG results , complications and in-hospital mortality of ACS patients were also collected and analyzed. **Results** Carotid artery IMT , peripheral blood Fib levels , serum IL-18 concentrations and serum MMP-9 concentrations of ACS patients were significantly increased compared with healthy control(  $P < 0.01$  ) . A comparison of those clinical indicators of ACS patients between with DM group and without 2 diabetes group showed a significant increase in ACS patients with DM group. Carotid artery IMT , plasma Fib , serum IL-18 , MMP-9 and Gensini score in ACS patients were positively correlated. The incidence of multi-vessel diseases of coronary artery was more frequent in ACS patients with DM versus without DM ( 61.7% ) , while one or two vessel diseases of coronary artery was much more common in ACS patients without DM ( 61.7% ) . The Gensini score of ACS patients with DM group was much higher than that of ACS patients without DM group (  $P < 0.01$  ) ; severe and extremely severe lesions occurred more frequently in ACS patients with DM group ( 73.3% ) , while mild-to-moderate lesions occurred more frequently in ACS patients without DM group ( 56.7% ) . Peripheral blood Fib levels , serum IL-18 and MMP-9 concentrations were significantly higher in ACS patients with MACEs compared to ACS patients without MACEs. Peripheral blood Fib levels , serum IL-18 concentrations and serum MMP-9 concentrations of ACS diabetes mellitus extended the downward trend with the treatment time after standardized treatment show time-effect relationship. **Conclusion** Carotid artery IMT , peripheral blood Fib levels , serum IL-18 concentration and serum MMP-9 concentrations have great potential to become effective clinical indicators , which could be used to quantitatively predict coronary atherosclerosis and further to determine the risk degree and short-term prognosis of ACS patients with DM.

**Key words** acute coronary syndrome; diabetes; carotid artery intima-middle thickness; fibrinogen; interleukin-18; matrix metalloproteinases-9