

# 瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病心肌病患者 MMP-2、TIMP-1 水平及心功能的影响



徐丽丽, 龚亚娜

**摘要:**目的 探讨瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病心肌病(DCM)病人基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)及心功能的影响。方法 将 132 例(病例组)2 型糖尿病心肌病患者随机分为常规组和他汀组,每组 66 例。常规组在常规治疗基础上严格控制血糖,治疗组在常规组基础上加用瑞舒伐他汀 10 mg/d 治疗,疗程均为 2 个月。选取同期 86 名健康体检者作为对照组。比较 MMP-2、TIMP-1 水平,左室舒张末内径(LVEDD)与左心室射血分数(LVEF)。结果 病例组空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、MMP-2、TIMP-1 水平与对照组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。随着心功能分级和左室扩大程度的增加,MMP-2 水平逐渐升高( $P < 0.05$ ),TIMP-1 水平逐渐降低( $P < 0.05$ )。与治疗前比较,他汀组与常规组治疗后 MMP-2 水平下降( $P < 0.05$ ),TIMP-1 水平升高( $P < 0.05$ ),LVEDD、LVEF 较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ),但他汀组改善更明显( $P < 0.05$ )。结论 MMP-2 和 TIMP-1 对 DCM 有一定预测价值,瑞舒伐他汀能有效改善 DCM 病人的 MMP-2、TIMP-1 水平及心功能。

**关键词:**糖尿病心肌病;瑞舒伐他汀;基质金属蛋白酶-2;基质金属蛋白酶组织抑制因子-1;心功能

**中图分类号:**R587.1 R255 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.14.026

糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病病人的重要并发症,是导致病人晚期死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。糖尿病心肌病是在长期能量代谢紊乱刺激下引起的心肌细胞病变和微循环障碍疾病,主要表现为心肌肥厚、心肌间质纤维化、细胞外基质沉积等心肌结构和功能的改变,并导致心力衰竭。有研究证实基质金属蛋白酶-2(MMP-2)与基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)是糖尿病足的独立危险因素<sup>[2]</sup>,而他汀除具有显著的调脂作用外,还可有效改善血黏度和血管内皮功能,抑制成纤维细胞增殖,进而延缓心力衰竭病程并有效预防心血管不良事件的发生<sup>[3]</sup>。本研究主要探讨 MMP-2 与 TIMP-1 在糖尿病心肌病发展进程中的改变及他汀药物对糖尿病心肌病的干预作用。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2015 年 3 月—2017 年 9 月廊坊市第四人民医院住院治疗的 DCM 病人 132 例(病例组),年龄 35~73 岁,均有明确糖尿病病史,并有心功能不全,且符合 2010 年美国糖尿病协会发布的 2 型糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>。排除标准:①合并冠心病、先天性心脏病、瓣膜性心脏病、高血压、病毒性心肌炎、原发性心肌病、酒精性心肌病及其他继发性心肌病等;②慢性感染、自身免疫性疾病、严重肝肾疾病等;③对他汀类药物

物过敏。纽约心脏病协会(NYHA)分级:I 级 37 例,II 级 55 例,III~IV 级 40 例;轻度左室扩大 41 例,中度左室扩大 45 例,重度左室扩大 46 例。将 132 例病人随机分为常规组和他汀组,每组 66 例。另选取同期 86 名健康体检者作为对照组。

**1.2 治疗方法** 常规组实施常规抗心力衰竭治疗,主要包括低盐低脂饮食、强心、利尿,给予血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂等对症支持治疗,并严格控制血糖。他汀组在常规组治疗基础上加用瑞舒伐他汀(商品名:可定,生产企业:阿斯利康药业有限公司,国药准字 J20160025),10mg/d,晚餐后服用。疗程均为 2 个月。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 心功能指标** 按 NYHA 分级标准进行心功能分级。采用 Vivid 7 型彩色多普勒超声显像仪测量左室舒张末内径(LVEDD),采用 Simpson 法在四腔心切面测量左心室射血分数(LVEF),均由同一名医师测量。左心室舒张末期前后内径 5.1~5.5 cm 为轻度左室扩大、5.6~7.0 cm 为中度左室扩大、>7.1 cm 为重度左室扩大。

**1.3.2 血压及体质指数(BMI)** 用袖套式血压计测量受检者坐位状态下收缩压(SBP)和舒张压(DBP),取 3 次测定值的平均值。晨起空腹在脱鞋免冠相同条件下测量身高与体重,BMI=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

**1.3.3 实验室指标** 各受试者均禁食 10 h,次日清晨抽取空腹静脉血 5 mL,3 500 r/min,离心 8 min,离心半径 3 cm,分离血清,置于-20 °C 冰箱待检。采用酶联

**作者单位** 廊坊市第四人民医院,承德医学院附属医院(河北廊坊 065700),E-mail:gaofy1969@163.com

**引用信息** 徐丽丽,龚亚娜.瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病心肌病患者 MMP-2、TIMP-1 水平及心功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(14):2175-2177.

免疫吸附法(试剂盒由武汉博士德公司提供)检测血清MMP-2及TIMP-1浓度。采用AU680型全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)及空腹血糖(FPG)浓度;用MQ-2000全自动糖化血红蛋白分析系统(上海伊沐医疗器械有限公司)测定血清糖化血红蛋白(HbA1c)浓度。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0软件包进行数据分析,正态分布计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表

示,采用t检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组临床资料比较 病例组与对照组年龄、性别、SBP、DBP、BMI、TG、TC比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组FPG、HbA1c、MMP-2、TIMP-1比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表1。

表1 病例组与对照组临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
		男	女				
病例组	132	69	63	56.15±23.26	128.32±8.79	81.53±7.68	23.83±1.23
对照组	86	45	41	58.81±21.93	130.36±6.92	82.53±6.48	24.86±1.15

  

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	MMP-2(μg/L)	TIMP-1(μg/L)
病例组	1.35±0.53	4.80±0.59	13.29±3.28 <sup>1)</sup>	11.09±3.13 <sup>1)</sup>	213.56±15.21 <sup>1)</sup>	135.46±15.96 <sup>1)</sup>
对照组	1.29±0.41	4.36±0.81	4.65±1.38	4.64±0.89	109.35±8.43	510.23±39.18

注:1 mmHg=0.133 kPa;与对照组比较,1)  $P < 0.05$

2.2 不同心功能分级病人MMP-2、TIMP-1水平比较 随着心功能分级的增加,MMP-2水平逐渐升高( $P < 0.05$ ),TIMP-1水平逐渐降低( $P < 0.05$ )。详见表2。

表2 不同心功能分级病人MMP-2、TIMP-1水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) μg/L

组别	例数	MMP-2	TIMP-1
I级组	37	123.65±8.63	764.20±40.65
II级组	55	220.41±15.85 <sup>1)</sup>	498.19±31.53 <sup>1)</sup>
III~IV级组	40	309.56±19.23 <sup>1)2)</sup>	264.37±20.69 <sup>1)2)</sup>

与I级组比较,1)  $P < 0.05$ ;与II级组比较,2)  $P < 0.05$

2.3 不同程度左室扩大病人MMP-2、TIMP-1水平比较 随着左室扩大程度的增加,MMP-2水平逐渐升高( $P < 0.05$ ),TIMP-1水平逐渐降低( $P < 0.05$ )。详见表3。

表3 不同程度左室扩大病人MMP-2、TIMP-1水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) μg/L

组别	例数	MMP-2	TIMP-1
轻度左室扩大组	41	154.21±9.82	786.17±43.54
中度左室扩大组	45	226.54±16.64 <sup>1)</sup>	513.29±32.45 <sup>1)</sup>
重度左室扩大组	46	283.40±17.33 <sup>1)2)</sup>	231.26±17.56 <sup>1)2)</sup>

与轻度左室扩大组比较,1)  $P < 0.05$ ;与中度左室扩大组比较,2)  $P < 0.05$

2.4 他汀组与常规组MMP-2、TIMP-1水平及LVEDD、LVEF比较 治疗后他汀组与常规组MMP-2水平较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),TIMP-1较治疗前明显升高( $P < 0.05$ );LVEDD、LVEF较治疗前明显改善( $P < 0.05$ );且他汀组改善更明显( $P < 0.05$ )。详见表4。

表4 他汀组与常规组MMP-2、TIMP-1水平及LVEDD、LVEF比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	MMP-2(μg/L)	TIMP-1(μg/L)	LVEDD(mm)	LVEF(%)
常规组	66	治疗前	210.56±15.45	137.23±16.13	53.31±4.43	39.23±7.18
		治疗后	169.45±10.27 <sup>1)</sup>	271.68±21.30 <sup>1)</sup>	48.09±3.18 <sup>1)</sup>	43.67±7.36 <sup>1)</sup>
他汀组	66	治疗前	218.73±16.64	135.01±19.87	53.68±4.56	38.59±7.09
		治疗后	143.54±11.40 <sup>1)2)</sup>	367.04±26.54 <sup>1)2)</sup>	43.59±3.05 <sup>1)2)</sup>	46.29±7.89 <sup>1)2)</sup>

与本组治疗前比较,1)  $P < 0.05$ ;与常规组治疗后比较,2)  $P < 0.05$

3 讨论

DCM是一类独立于高血压、冠状动脉粥样硬化等糖尿病并发症的特异性心肌病变,最终可进展为心律

失常、心源性休克甚至猝死,是糖尿病慢性并发症中导致死亡的主要病因之一。主要病理改变为心肌细胞肥厚、变性、广泛灶性坏死及坏死区纤维化,进而心肌顺

应性降低,从而导致心室舒张和收缩功能不全,进而出现心力衰竭<sup>[5]</sup>。其发病机制复杂,可能涉及心肌细胞代谢紊乱、心肌细胞钙转运缺陷、冠状动脉微血管病变、心肌间质纤维化、心脏自主神经病变以及炎症反应等多个环节<sup>[6]</sup>,但确切机制尚无定论。

当心肌受损时,基质金属蛋白酶(MMP)活性增加,可降解心肌细胞外各种胶原蛋白和弹性蛋白,导致心室重构<sup>[7]</sup>。有研究显示,通过减少心肌组织中 MMP-2 蛋白的表达量可以抑制心室重塑,最终改善心脏功能<sup>[8]</sup>。研究证实,TIMP-1、基质金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)等 MMP 抑制剂在不干扰心肌结构与功能的前提下可以抑制心力衰竭的心室重构。

本研究显示,DCM 病人 MMP-2 水平明显高于对照组,TIMP-1 水平明显低于对照组;MMP-2 水平随心功能分级的增加和左室扩大程度的增加而逐渐升高,而 TIMP-1 水平随心功能分级的增加和左室扩大程度的增加而逐渐降低,提示 MMP-2 可能参与了 DCM 的发生发展,在一定程度上能够反映出 DCM 的严重程度,同时也表明 TIMP-1 在细胞外基质的降解和重塑过程中起重要作用<sup>[9]</sup>。分析机制可能为长期高糖刺激诱导炎性因子激活,使 MMP 和 MMP 抑制剂之间的平衡打破,导致心肌细胞外基质胶原合成和降解失衡,从而心肌纤维增粗及僵硬增加,引起心室重构。

他汀类药物可有效阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,通过限速酶抑制胆固醇合成,降低 TG 水平;还可调节低密度脂蛋白(LDL)受体基因的表达形式及活性,降低血液循环中 LDL 的含量。他汀类药物除具有显著的降脂作用外,对糖尿病病人血糖水平也有一定的控制作用,可能与其有效改善病人胰岛素抵抗等作用有关<sup>[10]</sup>。此外他汀还有一定抑制炎症、抗氧化应激作用,能够减少氧化应激反应对心肌细胞造成的损伤,从而有利于心功能不全的治疗,而炎症和氧化应激在糖尿病心肌病发展进程中发挥重要作用。近年来,研究发现他汀类还可通过拮抗血管紧张素 II 受体,阻断类异戊二烯中间体的合成,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和 Rho 蛋白家族的二烯化修饰,激

活 PPARs 信号转导途径<sup>[11]</sup>,从而抑制心肌肥厚和逆转心室重构<sup>[12]</sup>。本研究显示瑞舒伐他汀能有效改善糖尿病心肌病病人的心功能,可能与上述抗炎、抗氧化应激、拮抗神经内分泌激素等作用有关。

综上所述,MMP-2 与 TIMP-1 对糖尿病心肌病有一定预测价值,瑞舒伐他汀能有效改善糖尿病心肌病病人的 MMP-2、TIMP-1 水平及心功能。

参考文献:

- [1] 陈剑,周瑞莉.血管紧张素 II 及转化生长因子  $\alpha$  在糖尿病心肌病发病机制中的作用[J].岭南心血管病杂志,2012,18(3):246-248.
- [2] 李志红,房辉,张云良,等.血清 MMP-2 及其组织抑制因子-1 与糖尿病足的关系[J].临床检验杂志,2010,28(5):366-368.
- [3] 马洁.瑞舒伐他汀联合阿司匹林肠溶片预防糖尿病继发心血管疾病的作用[J].中国老年学杂志,2015,35(18):5137-5138.
- [4] American Diabetes Association.(2010)Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J].Diabetes Care,2010,33(Suppl 1):s62-s69.
- [5] MAYA L,VILLARREAL F J.Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis[J].J Mol Cell Cardiol,2010,48(3):524-529.
- [6] 徐倩,王会玲,商永芳,等.单核细胞趋化蛋白-1、8 异前列腺素 F<sub>2</sub> $\alpha$  与糖尿病心肌病的关系[J].中国现代医学杂志,2013,23(7):57-60.
- [7] 石丹,黄爱京,叶青,等.MMP-2 和 TIMP-1 平衡与高血压左心室重构形态的关系[J].广东医学,2010,31(16):2108-2109.
- [8] 姜元辉.益气养血化瘀汤对心肌缺血大鼠 MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达的影响[J].中医药学报,2012,40(2):47-49.
- [9] 唐灵,涂晶晶,陈春莲,等.2 型糖尿病患者血清基质金属蛋白酶 2 和金属蛋白组织抑制剂及超敏 C 反应蛋白与大血管病变的关系研究[J].中国全科医学,2013,16(3C):991-994.
- [10] SIMSEK S,SCHALKWIJK C G,WOLFFENBUTTEL B H, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in type 2 diabetes—the CORALL study[J].Diabet Med,2012,29(5):628-631.
- [11] LAUFS U,CUSTODIS F,BOHM M.HMG-CoA reductase inhibitors in chronic heart failure:potential mechanisms of benefit and risk[J].Drug,2006,66(2):145-154.
- [12] 张雪娟,徐庆科,谭凯,等.阿托伐他汀防止压力负荷导致心肌肥厚的抗炎机制[J].中华高血压杂志,2008,16(11):1023-1032.

(收稿日期:2018-03-07)

(本文编辑 王丽)