

# 糖尿病患者颈动脉弹性功能与血清 MMP-9 水平的相关性研究

张怡然 孙传青 车国英 苏雁欣

**摘要** 目的 探讨糖尿病患者颈动脉弹性指标与血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的相关性。方法 选取糖尿病颈动脉内膜未见明显改变患者 31 例(内膜正常组)、糖尿病颈动脉内膜增厚及斑块形成患者 40 例(内膜改变组)及健康志愿者 30 例(正常对照组),应用酶联免疫吸附试验检测各组血清 MMP-9 水平,血管回声跟踪(ET)技术检测并比较各组颈动脉僵硬度( $\beta$ )、压力弹性应变系数( $E_p$ )、顺应性(AC)、增大指数(AI)及脉搏波传导速度(PWV $\beta$ ),分析糖尿病患者血清 MMP-9 水平与颈动脉弹性指标的相关性。结果 与正常对照组比较,内膜正常组  $E_p$ 、AI、PWV $\beta$  及 MMP-9 水平均增高,AC 降低,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );内膜改变组  $\beta$ 、 $E_p$ 、AI、PWV $\beta$  及 MMP-9 水平均增高,AC 降低,差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。与内膜正常组比较,内膜改变组  $\beta$ 、 $E_p$ 、PWV $\beta$  及 MMP-9 水平均增高,AC 降低,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。内膜正常组血清 MMP-9 水平与  $E_p$ 、AC、PWV $\beta$  相关( $r = 0.375, -0.716, 0.405$ , 均  $P < 0.05$ );内膜改变组血清 MMP-9 水平与  $E_p$ 、 $\beta$ 、AC 相关( $r = 0.616, 0.381, -0.484$ , 均  $P < 0.05$ )。结论 糖尿病患者颈动脉弹性指标与血清 MMP-9 水平相关,可作为糖尿病患者早期发现动脉粥样硬化病变的敏感指标。

**关键词** 超声检查;血管回声跟踪技术;颈动脉弹性;糖尿病;动脉粥样硬化;基质金属蛋白酶-9

[中图分类号]R587.1;R445.1

[文献标识码]A

## Correlation of carotid artery elasticity and serum MMP-9 level in diabetic patients

ZHANG Yiran, SUN Chuanqing, CHE Guoying, SU Yanxin

Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

**ABSTRACT Objective** To explore the correlation between the level of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and artery elasticity function in diabetic patients. **Methods** Thirty healthy volunteers were selected as normal control group, 71 diabetic patients were enrolled and divided into two groups: 31 diabetic patients with normal thickness of carotid artery intima (normal intima group), 40 diabetic patients with thickened intima or atheromatous plaque formation (endometrial change group). The level of MMP-9 were measured by enzyme linked immunosorbent assay. The blood vessel elastic modulus, including carotid arterial stiffness ( $\beta$ ), pressure-strain elastic modulus ( $E_p$ ), arterial compliance (AC), increase index (AI) and pulse wave conduction velocity (PWV $\beta$ ) were calculated by echo-tracking technique (ET). Then the correlation between serum MMP-9 level and carotid artery elasticity parameters were analyzed. **Results** The value of  $E_p$ , AI, PWV $\beta$  and the level of serum MMP-9 in normal intima group were higher than those in normal control group, while AC was lower than that in normal control group (all  $P < 0.05$ ). The value of  $\beta$ ,  $E_p$ , AI, PWV $\beta$  and the level of serum MMP-9 in endometrial change group were higher than those in normal control group, while AC was lower than that in normal control group (all  $P < 0.05$ ). The value of  $\beta$ ,  $E_p$ , PWV $\beta$  and the level of serum MMP-9 in endometrial change group were higher than those in normal intima group, while AC was lower than that in normal intima group (all  $P < 0.05$ ). The level of serum MMP-9 was related with  $E_p$ , AC and PWV $\beta$  in normal intima group ( $r = 0.375, -0.716, 0.405$ , all  $P < 0.05$ ), and the level of serum MMP-9 was related with  $E_p$ ,  $\beta$  and AC in endometrial change group ( $r = 0.616, 0.381, -0.484$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** There is correlation between artery elasticity function and serum MMP-9 level in diabetic patients, the level of MMP-9 can be used as a sensitive index to detect the atherosclerosis in early stage.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Vascular echo tracking technology; Carotid artery elasticity; Diabetes mellitus; Atherosclerosis; Matrix metalloproteinase-9

动脉粥样硬化是糖尿病主要并发症之一,可累及脑血管、冠状动脉及周围动脉等。由此引发的心脑血管事件及肢体血管性病变等严重影响了糖尿病患者的生存质量及预后,因此尽早检出动脉粥样硬化病变对于糖尿病患者具有重要意义。血清基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)与包括动脉粥样硬化在内的多种心血管系统疾病的发生、发展密切相关<sup>[1]</sup>。本研究应用血管回声跟踪(echo-tracking, ET)技术测量糖尿病患者颈动脉弹性指标,并分析其与血清 MMP-9 水平的相关性,旨在评价其在监测糖尿病患者早期动脉粥样硬化病变的临床价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2016 年 10 月至 2017 年 3 月于我院内分泌门诊及住院糖尿病患者共 69 例,男 40 例,女 31 例,年龄 38~68 岁,平均(58.13±5.03)岁。均符合 2014 年美国糖尿病学会制定的糖尿病诊断标准<sup>[2]</sup>。根据糖尿病患者颈动脉正常或伴有内膜改变(增厚、斑块形成),分为内膜正常组 31 例和内膜改变组 40 例。同时选取我院同期健康体检的颈动脉内膜正常者 30 例作为正常对照组。所有受检者均排除高血压病、高血脂症、心脑血管疾病、肝肾疾病者及长年酗酒、吸烟者。

### 二、仪器与方法

1. 仪器:使用 Aloka α 10 彩色多普勒超声诊断仪,UST-5411 线阵探头,频率 7~13 MHz;配备 ET 技术及内置数字化图像管理系统。

2. 一般资料收集及实验室检查:收集所有研究对象性别、年龄等一般资料。空腹 12 h 后,检测血压水平;抽取静脉血,测定血糖水平、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)等;应用酶联免疫吸附法测定(试剂盒由美国 R&D 公司生产)MMP-9 水平。

3. 超声检查:受检者禁烟、酒、浓茶及咖啡等,未服用降压药物,保持静卧 10 min 后,监测肱动脉血压 3 次,

每次间隔 2 min 以上,连接肢体导联心电图,并调整机器图像的保存时长至 15 s,观察心电图曲线是否正常。再行颈动脉二维超声检查,取右侧颈总动脉,使探头垂直于颈总动脉的前壁,于颈总动脉分叉处近心端 1~2 cm 处,先对血管进行横向扫查,找到最大管径处,再进行纵向扫查,当后壁显示清晰时,保存图像。启动 ET,尽可能将取样框避开颈动脉内中膜增厚或斑块形成处,适当调整探头的角度,使取样门与血管壁垂直,将取样光标固定于血管前后壁中外膜交界处,嘱患者屏住呼吸,获得 10 个心动周期以上血管前后壁运动的平稳曲线,并将患者的血压输入相应位置,仪器自动产生 ET 相关数据并保存,包括:僵硬指数( $\beta$ )、压力弹性应变系数( $E_p$ )、顺应性(AC)、膨大指数(AI)及脉搏波传导速度(PWV $\beta$ )。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析。相关性分析采用 Pearson 相关分析法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、各组一般资料及实验室检查结果比较

各组一般资料及实验室检查结果见表 1。与正常对照组比较,内膜改变组血清 MMP-9 水平明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 二、各组颈动脉弹性参数比较

各组颈动脉弹性参数比较情况见表 2。内膜正常组  $E_p$ 、AC、AI 及 PWV $\beta$  值与正常对照组比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );内膜改变组  $\beta$ 、 $E_p$ 、AC、AI 及 PWV $\beta$  值与正常对照组比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );内膜改变组  $\beta$ 、 $E_p$ 、AC 及 PWV $\beta$  值与内膜正常组比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见图 1~3。

### 三、相关性分析

内膜正常组 MMP-9 水平与  $E_p$ 、PWV $\beta$  均呈正相关( $r=0.375, 0.405, P=0.038, 0.024$ ),与 AC 呈负相关

表 1 各组一般资料及实验室检查结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

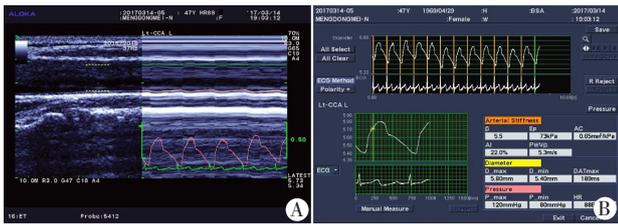
组别	男/女 (例)	年龄 (岁)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	血糖 (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	MMP-9 (mmol/L)
正常对照组(30)	17/13	56.40±4.81	129.00±6.24	79.57±6.77	4.96±0.79	1.44±0.58	4.45±1.13	1.84±0.63	2.66±1.07	51.31±14.31
内膜正常组(31)	17/14	57.93±4.97	130.52±7.72	80.55±6.13	5.32±0.62	1.58±0.54	4.59±1.24	1.67±0.54	2.88±0.83	125.86±18.24*
内膜改变组(40)	23/17	58.32±5.42	132.90±8.19	81.08±6.94	5.48±0.45	1.81±0.86*	4.91±1.04	1.75±0.61	2.59±0.69	183.15±41.84**

与正常对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与内膜正常组比较,\*\* $P < 0.05$ 。TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白;LDL-C:低密度脂蛋白;MMP-9:基质金属蛋白酶-9。1 mm Hg=0.133 kPa。

表 2 各组颈动脉弹性指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

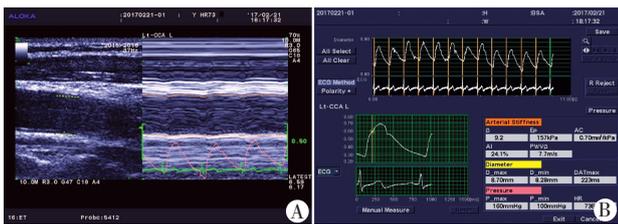
组别	$\beta$	Ep(kPa)	AC(mm <sup>2</sup> /kPa)	AI(%)	PWV $\beta$ (m/s)
正常对照组(30)	7.72±2.52	93.29±30.32	0.97±0.24	14.02±7.99	5.63±1.18
内膜正常组(31)	9.67±3.15	138.32±32.95*	0.75±0.29*	21.43±10.76*	6.64±1.24*
内膜改变组(40)	12.44±3.31**	161.90±33.63**	0.58±0.21**	20.84±9.43*	7.69±1.37**
F 值	22.313	40.622	21.335	6.260	23.418
P 值	0.000	0.000	0.000	0.003	0.000

与正常对照组比较,\* $P<0.05$ ;与内膜正常组比较,\*\* $P<0.05$ 。 $\beta$ :僵硬指数;Ep:压力弹性应变系数;AC:顺应性;AI:膨大指数;PWV $\beta$ :脉搏波传导速度。



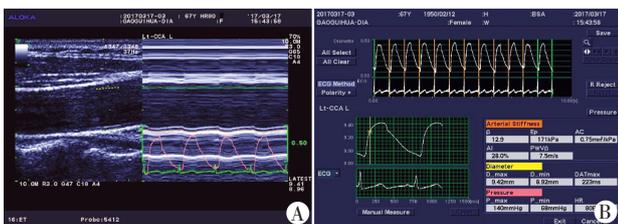
A: 二维超声图;B:ET图, $\beta$ 为 5.5,Ep 为 73 kPa,AC 为 0.65 mm<sup>2</sup>/kPa, AI 为 22.0%,PWV $\beta$  为 5.3 m/s。

图 1 正常对照组检测颈动脉弹性功能声像图



A: 二维超声图;B:ET图, $\beta$ 为 9.2,Ep 为 157 kPa,AC 为 0.70 mm<sup>2</sup>/kPa, AI 为 24.1%,PWV $\beta$  为 7.7 m/s。

图 2 内膜正常组检测颈动脉弹性功能声像图



A: 二维超声图;B:ET图, $\beta$ 为 12.9,Ep 为 171 kPa,AC 为 0.75 mm<sup>2</sup>/kPa, AI 为 28.0%,PWV $\beta$  为 7.5 m/s。

图 3 内膜改变组检测颈动脉弹性功能声像图

( $r=-0.716, P=0.000$ )。内膜改变组 MMP-9 水平与 Ep、 $\beta$  均呈正相关( $r=0.616, 0.381, P=0.000, 0.034$ ),与 AC 呈负相关( $r=-0.484, P=0.001$ )。

### 讨 论

动脉粥样硬化发生发展的基本过程包括内皮受损及脂质沉积,平滑肌细胞增殖迁移,纤维斑块及粥样斑块形成。内皮受损是动脉粥样硬化病变第一阶段,糖尿病患者高血糖水平可损伤血管内皮,更易发生动脉粥

样硬化病变<sup>[2]</sup>。MMP-9 作为基质金属蛋白酶家族中的一员,具有降解细胞外基质(胶原蛋白、纤维蛋白及层粘连蛋白等)的生物学功能,在机体诸多病变的发生、发展中起到重要作用<sup>[3-4]</sup>。在缺氧、氧化低密度脂蛋白及各种炎性因子的刺激下,血管平滑肌细胞及内皮细胞、单核-巨噬细胞、纤维母细胞等可释放大量的 MMP-9,使得血清中 MMP-9 水平升高<sup>[5]</sup>。本研究应用 ET 技术测量颈动脉弹性指标,检测糖尿病患者血清 MMP-9 水平,并分析两者之间的相关性,旨在评价其在监测糖尿病患者早期动脉粥样硬化病变的价值。

本研究中,正常对照组、内膜正常组及内膜改变组的一般资料及相关实验室检查参数等比较,差异均无统计学意义,对本研究的结果未造成明显影响,正常对照组、内膜正常组及内膜改变组血清 MMP-9 水平分别为(51.31±14.31)mmol/L、(125.86±18.24)mmol/L 及(183.15±41.84)mmol/L,依次升高且差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),表明随着糖尿病患者动脉粥样硬化病情的进展,其血清 MMP-9 水平升高,且在动脉粥样硬化早期血管内膜未见明显改变的情况下,MMP-9 水平也较对照组明显升高。

内皮受损及功能障碍发生在动脉粥样硬化早期阶段,导致血管内皮依赖性舒张功能降低<sup>[6]</sup>。因此在动脉粥样硬化早期,即使血管内膜未见明显增厚及改变,血管弹性也已发生变化<sup>[7]</sup>,同时随着病情的进展,动脉粥样硬化患者血管弹性功能改变程度与动脉粥样硬化病变严重程度具有相关性<sup>[8]</sup>。因此及时监测血管弹性功能的变化,对于了解动脉粥样硬化患者尤其是未出现明显形态学改变之前的病变程度具有重要的意义。本研究应用 ET 技术检测糖尿病患者血管弹性功能,该技术可实时跟踪血管管壁的运动过程,将采集的相位信息进行分析,将相位信息转化为距离信息,计算并显示出评价动脉弹性的指标,具备操作简便、无创易于接受的优点,在临床已广泛应用<sup>[9]</sup>。在本研究中,通过 ET 技术分别测算并比较正常对照组、内膜正常组及内膜

改变组的动脉弹性系数, 结果发现内膜正常组与正常对照组比较,  $E_p$ 、AI 及 PWV $\beta$  均明显升高, AC 明显降低(均  $P < 0.05$ ); 内膜改变组与正常对照组比较,  $\beta$ 、 $E_p$ 、AI 及 PWV $\beta$  均明显升高, AC 明显降低(均  $P < 0.05$ ); 内膜改变组与内膜正常组比较,  $\beta$ 、 $E_p$  及 PWV $\beta$  均明显升高, AC 明显降低(均  $P < 0.05$ )。本研究结果表明, 正常对照组、内膜正常组及内膜改变组的颈动脉弹性系数比较差异有统计学意义, 且基本呈逐渐变低的趋势, 表明颈动脉弹性改变随动脉粥样硬化病程进展而改变, 且在糖尿病患者颈动脉内膜未见明显病变时, 其血管弹性功能已经发生改变。

本研究相关性分析结果表明: 内膜正常组 MMP-9 水平与  $E_p$ 、PWV $\beta$  呈正相关, 与 AC 呈负相关( $r=0.375$ 、 $0.405$ 、 $-0.716$ ,  $P=0.038$ 、 $0.024$ 、 $0.000$ ), 而与  $\beta$  及 AI 无相关性; 内膜改变组 MMP-9 水平与  $E_p$ 、 $\beta$  呈正相关, 与 AC 呈负相关( $r=0.616$ 、 $0.381$ 、 $-0.484$ ,  $P=0.000$ 、 $0.034$ 、 $0.001$ ), 而与 AI 及 PWV $\beta$  无相关性, 说明在糖尿病患者中, 血清 MMP-9 水平与血管弹性功能均发生了改变, 两者之间存在着相关性, 并且在颈动脉内膜未见明显器质性病变时, 两者的水平较正常水平已经发生改变并存在相关性。这对于准确检测并判断动脉粥样硬化的病情进展程度, 尤其是在动脉粥样硬化病变早期未发生明显器质性病变时, 具有重要的意义。在对脑梗死患者血清 MMP-9 水平与颈动脉弹性相关性的研究<sup>[10]</sup>中, 也得出了同样的结果。

综上所述, 糖尿病患者颈动脉弹性功能的变化与血清 MMP-9 水平的变化存在相关性, 且在血管形态学改变发生之前就已经存在, 并与动脉粥样硬化病情

的进展保持一致。应用 ET 技术检测颈动脉弹性的变化, 并与血清 MMP-9 水平的检测技术相结合, 能更准确地评判动脉粥样硬化病变程度, 且对于超早期的动脉粥样硬化病变也具有较高的敏感性, 对于预防动脉粥样硬化病变的发生及进展具有重要的临床意义。

#### 参考文献

- [1] Fitzsimmons PJ, Forough R, Lawrence ME, et al. Urinary levels of matrix metalloproteinase 9 and 2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(1): 196-203.
- [2] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): 81-90.
- [3] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [4] 陈线茹, 豆志伟, 郭艺芳. 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化病变的关系[J]. *心血管病学进展*, 2012, 33(3): 314-317.
- [5] Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly[J]. *Circ Res*, 2002, 90(3): 251-262.
- [6] Rabin KR, Kamari Y, Avni I, et al. Adiponectin: linking the metabolic syndrome syndrome to its cardiovascular consequences[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2005, 3(3): 465-471.
- [7] 栗君, 刘伏元. 动脉粥样硬化后血管舒缩功能的改变[J]. *心血管康复医学杂志*, 2009, 18(5): 501-504.
- [8] 崔浩, 杜国庆, 张蕾, 等. 血管回声跟踪技术评价颈动脉中膜正常脑梗死患者的颈动脉弹性[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(10): 1536-1539.
- [9] 刘永岭, 柴春英, 张厚亮. 应用血管回声跟踪技术评价冠心病患者颈动脉硬化程度[J]. *临床超声医学杂志*, 2011, 13(10): 664-667.
- [10] 张宏, 胡向东, 钱林学. 血管回声跟踪技术的研究进展与展望[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2010, 12(4): 2370-2374.

(收稿日期: 2017-09-07)

## 2018 年全国新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及新生儿其他中枢神经系统疾病的诊断水平, 充分利用已有的医疗资源, 推广颅脑超声检查诊断技术, 北京大学第一医院儿科按计划于 2018 年 8 月 21-25 日举办为期 5 天的新生儿颅脑超声诊断学习班。本班属国家级教育项目, 授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予 10 学分。主要授课内容包括: 中枢神经系统解剖; 颅脑超声检查方法; 新生儿不同颅脑疾病超声诊断; 胎儿中枢神经系统的超声诊断; 鉴别诊断等。招收学员对象: 儿科新生儿专业医师, 超声专业医师及技师。学费: 2000 元。报名截止日期 2018 年 8 月 8 日(上课前 2 周)。2018 年 8 月 20 日(星期一)白天正式报到。

报名方法: 点击 <http://wukxyiwg.eventdove.com> 报名, 填写正确信息保存即可。或联系北京大学第一医院儿科颅脑超声室, 索要正式通知。

联系人: 王红梅, 孙国玉, 胡文婕。电话: 010-83573461 或 83573213。E mail: bdy2002@163.com。邮编 100034。我们将在开班前 1 个月寄去正式通知。

北京大学第一医院儿科

2018-03-15