

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.09.013

阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化疗效与基质金属蛋白酶-3 基因多态性的相关性*

吴仕平, 刘 青

(四川省遂宁市中心医院老年医学科, 四川 遂宁 629000)

摘要:目的 探讨基质金属蛋白酶3(MMP-3)启动子区域-1612位点5A/6A(MMP-3 1612 5A/6A)基因多态性与阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化疗效的相关性。方法 选取医院2018年1月至12月收治的经颈动脉彩超检查发现颈动脉斑块的患者54例。治疗前,经聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法检测患者MMP-3 1612 5A/6A基因位点多态性(6A/6A, 5A/6A, 5A/5A),并检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、MMP-3水平。所有患者均予阿托伐他汀治疗。于治疗6个月、12个月后复查血脂、MMP-3水平及颈动脉彩超以评估疗效。结果 治疗12个月后,与初诊时比较,3种基因型患者的TC、TG、LDL-C水平均显著降低,HDL-C水平均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗前后,各基因型患者组间的TC、TG、LDL-C、HDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与初诊比较,各组基因型患者治疗6个月、12个月后,MMP-3水平、颈动脉斑块积分均显著降低($P < 0.05$);初诊及治疗6个月后,各组基因型患者组间MMP-3水平、颈动脉斑块积分均无显著差异($P > 0.05$);治疗12个月后,5A/5A基因型患者MMP-3水平、颈动脉斑块积分均显著低于6A/6A基因型及5A/6A基因型患者($P < 0.05$)。结论 阿托伐他汀可有效降低MMP-3 1612 5A/6A 3种基因型患者的颈动脉斑块积分;除通过调脂作用外,阿托伐他汀还可能通过降低MMP-3水平改善MMP-3 1612 5A/5A基因型患者的颈动脉粥样硬化。

关键词:动脉粥样硬化;基质金属蛋白酶-3;基因多态性;阿托伐他汀;疗效;相关性

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)09-0046-04

Correlation Between the Efficacy of Atorvastatin in the Treatment of Carotid Atherosclerosis and Matrix Metalloproteinase-3 Gene Polymorphism

WU Shiping, LIU Qing

(Department of Geriatrics, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan, China 629000)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between matrix metalloproteinase-3(MMP-3) gene(-1612 5A/6A) polymorphism and the efficacy of atorvastatin in the treatment of carotid atherosclerosis. **Methods** A total of 54 patients with carotid plaques diagnosed by carotid color Doppler ultrasound in our hospital from January to December 2018 were selected. Before treatment, the polymorphism(6A/6A, 5A/6A, 5A/5A) of MMP-3 1612 5A/6A gene locus of the patients was detected by PCR/RFLP, and the levels of total cholesterol(TC), triglyceride(TG), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C) and MMP-3 were detected. All patients were treated with atorvastatin. After six months and twelve months of treatment, the levels of blood lipid and MMP-3, and the carotid artery color Doppler ultrasound were reexamined to evaluate the efficacy. **Results** After twelve months of treatment, the levels of TC, TG and LDL-C decreased, while the level of HDL-C increased in patients with three genotypes compared with those at the time of initial diagnosis($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Before and after treatment, there was no statistically significant difference in the levels of TC, TG, LDL-C, HDL-C among the groups of patients with different genotypes($P > 0.05$). After six months and twelve months of treatment, the groups of patients with different genotypes had statistically significant differences in the levels of MMP-3 and the scores of carotid plaque compared with those at the time of initial diagnosis($P < 0.05$). At the time of initial diagnosis and after six months of treatment, there was no statistically significant difference in the levels of MMP-3 and the scores of carotid plaque among the groups of patients with different genotypes($P > 0.05$). After twelve months of treatment, the levels of MMP-3 and the scores of carotid plaque of patients with 5A/5A genotype were significantly lower than those of patients with 6A/6A and 5A/6A genotypes($P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin can effectively reduce the scores of carotid plaque in patients with three genotypes of MMP-3 1612 5A/6A. In addition to the lipid-lowering effect, atorvastatin may also improve carotid atherosclerosis in patients with MMP-3 1612 5A/5A genotype by reducing the levels of MMP-3.

Key words: atherosclerosis; matrix metalloproteinase-3; gene polymorphism; atorvastatin; efficacy; correlation

动脉粥样硬化斑块稳定性的降低及破裂出血风险 WILSON等^[3]的研究表明,他汀类药物可降低患者的增加与基质金属蛋白酶3(MMP-3)水平关系密切^[1-2]。MMP-3水平。MMP-3基因位点呈多态性,目前他汀

*基金项目:四川省软科学研究计划项目[2017ZR0052]。

第一作者:吴仕平,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为心血管内科学与老年医学,(电子信箱)453963610@qq.com。

类药物对不同 MMP-3 基因型患者的作用有无差异、不同 MMP-3 基因型动脉粥样硬化患者经他汀类药物治疗后疗效是否存在差异鲜有报道。本研究中探讨了 MMP-3 基因多态性与他汀类药物对动脉粥样硬化疗效的相关性,为动脉粥样硬化性心血管疾病临床治疗策略的选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:随机选取我院 2018 年 1 月至 12 月就诊并经彩色多普勒超声检查发现颈动脉斑块的患者 54 例,男 28 例,女 26 例;平均年龄(65.32 ± 8.04)岁。本研究通过四川省遂宁市中心医院医学伦理委员会审批,患者或家属均知晓研究方案并签署知情同意书。

排除标准:严重肝、肾功能不全;甲状腺疾病;恶性肿瘤;既往他汀类药物使用史。

1.2 方法

所有患者在改善生活方式的基础上,均口服阿托伐他汀钙片[商品名立普妥,辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408,规格为每片 20 mg(按 $C_{33}H_{35}FNO_2O_5$ 计)] 20 mg,每晚 1 次。治疗期间密切监测肝功能、肌酶学等指标,若出现达到停药标准的药品不良反应,则停药并退出研究。所有患者均随访 1 年。

1.3 观察指标

于初诊时、治疗 6 个月后、治疗 12 个月后,检测血脂和颈动脉斑块积分。采集空腹静脉血,检测血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]。采用 Philips IU22 型彩色多普勒超声诊断仪,检查双侧颈动脉内中膜厚度(IMT),将 $IMT \geq 1.1$ mm 处定义为斑块形成,同侧颈动脉孤立性斑块的厚度相加得到该侧颈动脉斑块积分,两侧斑块积分相加得到斑块总积分^[4]。

1.4 MMP-3 启动子区域 -1612 位点 5A16A (MMP-3 1612 5A16A)基因多态性检测

初诊时采集静脉血,采用聚合酶链反应(PCR)-限制性片段长度多态性(RFLP)分析进行基因多态性检测。使用 MassARRAY Assay Design 3.0 软件设计基因特异性 PCR 和检测引物。样品 DNA 通过位于目标序列旁的引物进行扩增,然后进行去磷酸化和等位基因特异性引物延伸。纯化延伸产物,装入 384 格式的 Spectro-Chip 中,并进行基质辅助激光电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)分析。采用 Sequenom Mass-ARRAY TYPER 软件(Sequenom)分析所得数据。

1.5 MMP-3 检测

采集初诊时、治疗 6 个月后、治疗 12 个月后的静脉血,以酶联免疫吸附(ELISA)法测定 MMP-3 含量,MMP-3 活性分析试剂盒购于 Biovision 公司。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,重复测量数据比较采用单因素重复方差分析,组内比较采用 LSD 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MMP-3 1612 5A/6A 基因型分布特点

54 例患者中,6A/6A 20 例(37.04%),5A/6A 21 例(38.89%),5A/5A 13 例(24.07%),基因型分布比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.573, P = 0.946$)。

2.2 一般资料

3 组基因型患者一般资料比较,均无显著差异($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 3 组基因型患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the general data of patients with different genotypes among the three groups

项目	6A/6A ($n=20$)	5A/6A ($n=21$)	5A/5A ($n=13$)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.54 $\pm$ 9.63	61.03 $\pm$ 8.91	62.46 $\pm$ 10.37
性别(男/女, 例)	11/9	10/11	6/7
吸烟(%)	30.27	29.68	29.67
糖尿病(%)	24.82	25.03	25.67
血糖($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	7.72 $\pm$ 3.29	7.59 $\pm$ 2.61	8.01 $\pm$ 4.12
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	127.05 $\pm$ 20.56	130.82 $\pm$ 28.57	129.56 $\pm$ 20.28
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	82.65 $\pm$ 17.92	83.61 $\pm$ 16.27	83.26 $\pm$ 18.03
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.91 $\pm$ 0.70	5.92 $\pm$ 0.45	5.93 $\pm$ 0.12
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.92 $\pm$ 0.63	1.89 $\pm$ 0.42	1.94 $\pm$ 0.65
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.68 $\pm$ 0.36	3.95 $\pm$ 0.72	3.82 $\pm$ 0.46
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.32 $\pm$ 0.47	1.25 $\pm$ 0.62	1.21 $\pm$ 0.72

2.3 血脂、MMP-3 水平及颈动脉斑块积分变化

结果见表 2 至表 4。

3 讨论

不稳定动脉粥样硬化斑块会增加不良心血管事件发生的风险^[5-6]。他汀类药物通过调脂、抗炎、抗凋亡等机制抑制动脉粥样硬化斑块的形成,稳定易损斑块,从而减少心血管事件的发生^[7-8]。既往研究提示,MMP-3 可加速动脉粥样硬化进展、促进动脉粥样硬化相关心血管疾病发生^[9-10]。阿托伐他汀可降低急性脑梗死患者的血清 MMP-3 水平、改善其生活质量^[11]。降低 MMP-3 水平或许是他汀类药物对动脉粥样硬化及相关心血管疾病的新靶点,但他汀类药物对不同 MMP-3 基因型动脉粥样硬化患者 MMP-3 水平的影响是否一致,目前的研究较少。如果动脉粥样硬化患者 MMP-3 的基因型会影响他汀类药物的作用,则对需要长期他汀类药物治疗的动脉粥样硬化及相关心血管疾病患者进行 MMP-3 1612 5A/6A 基因多态性检测就非常必要,其检测结果可以预测他汀类药物的疗效,以及指导临床医师及时调整治疗方案。

表2 治疗前后各组血脂水平比较($\bar{X} \pm s$, mmol/L)

Tab. 2 Comparison of blood lipid levels in each group before and after treatment($\bar{X} \pm s$, mmol/L)

指标	基因型	初诊时	治疗6个月后	治疗12个月后
TC	6A/6A	5.91 ± 0.70	4.88 ± 0.29 ^a	3.79 ± 0.36 ^{bc}
	5A/6A	5.92 ± 0.45	4.93 ± 0.20 ^a	3.92 ± 0.41 ^{bc}
	5A/5A	5.93 ± 0.12	4.95 ± 0.25 ^a	3.89 ± 0.83 ^{bc}
TG	6A/6A	1.92 ± 0.63	1.64 ± 0.73	1.37 ± 0.73 ^a
	5A/6A	1.89 ± 0.42	1.62 ± 0.33	1.42 ± 0.33 ^a
	5A/5A	1.94 ± 0.65	1.63 ± 0.26	1.33 ± 0.26 ^a
LDL-C	6A/6A	3.68 ± 0.36	3.26 ± 0.43	2.36 ± 0.43 ^{bd}
	5A/6A	3.95 ± 0.72	3.31 ± 0.46	2.56 ± 0.46 ^{bd}
	5A/5A	3.82 ± 0.46	3.36 ± 0.82	2.42 ± 0.82 ^{bd}
HDL-C	6A/6A	1.32 ± 0.47	1.59 ± 0.36	1.60 ± 0.36 ^a
	5A/6A	1.25 ± 0.62	1.56 ± 0.72	1.63 ± 0.72 ^a
	5A/5A	1.21 ± 0.72	1.58 ± 0.84	1.64 ± 0.84 ^a

注:与初诊时比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与治疗6个月
后比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$ 。

Note: Compared with those at the time of initial diagnosis,
^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$; compared with that after six months of the treat-
ment, ^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$ 。

表3 治疗前后各组 MMP-3 水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL)

Tab. 3 Comparison of MMP-3 levels in each group before and after treatment($\bar{X} \pm s$, ng/mL)

基因型	初诊时	治疗6个月后	治疗12个月后
6A/6A($n=20$)	250.89 ± 40.66	233.27 ± 53.41 ^a	194.39 ± 51.27 ^{bc}
5A/6A($n=21$)	251.23 ± 40.63	227.38 ± 46.98 ^a	179.62 ± 36.45 ^{bc}
5A/5A($n=13$)	250.73 ± 40.92	233.01 ± 48.62 ^a	148.29 ± 19.58 ^b

注:与初诊时比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与5A/5A基因型比
较,^c $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those at the time of initial diagnosis,
^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$; compared with those in patients with 5A/5A
genotype, ^c $P < 0.05$; as well as Tab. 4.

表4 治疗前后各组颈动脉斑块积分比较($\bar{X} \pm s$, 分)

Tab. 4 Comparison of carotid plaque scores in each group before and after treatment($\bar{X} \pm s$, point)

基因型	初诊时	治疗6个月后	治疗12个月后
6A/6A($n=20$)	3.89 ± 1.16	3.09 ± 0.95 ^a	2.79 ± 0.61 ^{bc}
5A/6A($n=21$)	3.75 ± 1.09	3.20 ± 0.83 ^a	2.85 ± 0.70 ^{bc}
5A/5A($n=13$)	3.80 ± 1.11	2.94 ± 0.58 ^a	2.39 ± 0.47 ^b

颈动脉粥样硬化程度可以反映个体全身动脉粥样
硬化的状况,颈动脉彩超是临床颈动脉病变检查、评估
的常用手段。本研究结果显示,不同类型 MMP-3 基因
型患者的颈动脉粥样硬化经阿托伐他汀治疗6个月、12
个月后,颈动脉斑块积分均显著降低,且随着治疗时间
的延长,斑块积分降低趋势更明显;治疗12个月后,
5A/5A 基因型患者颈动脉斑块积分低于6A/6A 及
5A/6A 基因型患者。结果表明,阿托伐他汀治疗不同类

型 MMP-3 基因型颈动脉粥样硬化均可取得明显疗效,
治疗时间越长,疗效越好,MMP-3 1612 5A/5A 基因型颈
动脉粥样硬化患者对阿托伐他汀治疗可能更敏感。

血脂异常与动脉粥样硬化间存在因果关系。他汀类
药物通过抑制体内胆固醇合成,促进细胞表面的低密度
脂蛋白受体合成而调节体内血脂水平^[12]。他汀类药物
主要通过降低 TC 和 LDL-C,抑制动脉粥样硬化的进
展^[13],降低心血管恶性事件的发生。本研究结果显示,
不同 MMP-3 基因型患者经阿托伐他汀治疗后,血清
TC, TG, LDL-C 均下降, HDL-C 升高,且随治疗时间
的延长,这种下降或上升趋势更明显,表明阿托伐他汀
可调节不同 MMP-3 基因型颈动脉粥样硬化患者的血
脂水平,且调脂作用强弱与服药时间成正相关。治疗12
个月后,5A/5A 基因型患者颈动脉斑块积分低于6A/6A
及5A/6A 基因型患者,提示其除有改善动脉粥样硬化
的作用外,还有调脂的其他效应。治疗12个月后,
5A/5A 基因型患者 MMP-3 的水平明显低于6A/6A 及
5A/6A 基因型患者,提示阿托伐他汀除了能通过调脂
作用抑制动脉粥样硬化外,还可进一步降低5A/5A 基
因型患者的 MMP-3 水平,改善动脉粥样硬化。

但本研究中样本量偏少,观察时间较短,有待多中
心、延长随访时间进一步研究证实。

参考文献

- [1] 徐长福,沈盛晖,彭 晖,等. 浙江局部地区汉族人基质金属
蛋白酶-3 基因多态性与冠心病血瘀证的相关性研究[J].
心电与循环,2017,36(6):365-368.
- [2] 李 瑞,孟照辉. 基质金属蛋白酶在冠心病研究中的进展[J].
临床医学,2017,37(8):123-127.
- [3] WILSON WRW, EVANS J, BELL PRF, et al. HMG-CoA reduc-
tase inhibitors (statins) decrease MMP-3 and MMP-9 concen-
trations in abdominal aortic aneurysms[J]. Eur J Vasc Endovasc
Surg, 2005, 30(3):259-262.
- [4] ROSVALL M, JANZON L, BERGLUND G, et al. Incident coronary
events and case fatality in relation to common carotid intima-
media thickness[J]. J Intern Med, 2005, 257(5):430-437.
- [5] GARSHICK M, UNDERBERG JA. The Use of Primary Prevention
Statin Therapy in Those Predisposed to Atherosclerosis[J]. Curr
Atheroscler Rep, 2017, 19(12):48.
- [6] HEALY A, BERUS J, CHRISTENSEN JL, et al. Statins Disrupt
Macrophage Rac1 Regulation Leading to Increased Atherosclerotic
Plaque Calcification[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020,
40(3):714-732.
- [7] 陈 静,占焕平,王 琼,等. 阿托伐他汀钙治疗颈动脉粥样硬
化64例的临床疗效评价[J]. 中国药业,2013,22(11):19-20.
- [8] PARSAMANESH N, MOOSSAVI M, BAHRAMI A, et al. NLRP3
inflammasome as a treatment target in atherosclerosis: A focus on
statin therapy[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 73:146-155.
- [9] BETON O, ARSLAN S, ACAR B, et al. Association between