· 临床研究 ·

急性冠脉综合征血清 MMP-3 水平及其基因启动子区域 5A/6A 多态性

张 栽，杨 虹，李伟明，徐亚伟，魏毅东，王 勇，沈建颖，闻 静，明 强

【摘要】 目的 探讨基质金属蛋白酶-3(MMP-3)血清水平及其基因启动子区域 5A/6A 多态性与急性冠脉综合征(ACS)的关系。方法 ACS 组 135 例，对照组 71 例。测定 MMP-3 血清水平，并对 MMP-3 启动子区域基因测序，分析其 5A/6A 多态性。结果 ACS 组中 AMI 亚组的 MMP-3 血清水平高于对照组($P<0.01$)。MMP-3 基因启动子区 5A/6A 单核苷酸多态性(SNP)的基因型在 ACS 组和对照组的分布有统计学差异($P<0.05$)，在 ACS 组中 5A 等位基因频率高于对照组($P<0.05$)。ACS 组 5A/5A 基因型血清 MMP-3 浓度高于 5A/6A 基因型血清 MMP-3 浓度($P<0.05$)；ACS 组 5A/5A+5A/6A 基因型血清 MMP-3 浓度高于 6A/6A 基因型血清 MMP-3 浓度($P<0.05$)。进行多因子 logistic 回归分析，发现吸烟、高脂血症、糖尿病、高血压为 ACS 的主要危险因子，5A/5A+5A/6A 基因型(OR 2.11，95% CI 1.23～5.11，$P<0.01$)亦是 ACS 发病的独立危险因子。吸烟并携带 5A 等位基因者较不吸烟携带 6A/6A 者有 5 倍的 ACS 发病风险($P<0.01$)。结论 MMP-3 基因启动子区域 5A/6A 多态性及 MMP-3 循环水平升高与 ACS 发病密切相关；MMP-3 血清水平受其基因 5A/6A 单核苷酸多态性的影响；吸烟与 MMP-3 基因 5A/6A 多态性对 ACS 具有协同的影响。

【关键词】 基质金属蛋白酶-3；基因多态性；急性冠脉综合征

【中图分类号】 R541.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-5403(2010)06-0516-06

Serum MMP-3 level and MMP-3 5A/6A promoter polymorphism in patients with acute coronary syndromes

ZHANG Ji, YANG Hong, LI Weiming, et al

Department of Cardiology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

【Abstract】 Objective To investigate the association between serum matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) concentrations and its 5A/6A promoter polymorphism in patients with acute coronary syndromes (ACS). Methods A total of 135 ACS patients and 71 control subjects who were free of ACS symptomes were enrolled. Serum concentrations of MMP-3 were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). MMP-3 promoter gene was sequenced and the 5A/6A polymorphism was analyzed. Results Serum MMP-3 levels were significantly higher in AMI group than in controls($P<0.01$). The distribution of MMP-3 single nucleotide polymorphism (SNP) genotype was significantly different between ACS patients and the controls ($P<0.05$). The 5A allele had higher frequency in ACS patients than in controls ($P<0.05$). The 5A allele polymorphism was strongly associated with higher serum MMP-3 levels in ACS patients. Serum MMP-3 levels were significantly higher in ACS patients with 5A/5A genotype than those with 5A/6A genotype ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that smoking, hyperlipidemia, diabetes, hypertension, as well as 5A allele polymorphism (OR 2.11, 95%CI 1.23-5.11, $P<0.01$), were independent risk factors for ACS. Carriers of 5A allele with smoking history had a significantly increased risk (5-fold) for ACS compared with nonsmoking carriers of 6A/6A ($P<0.01$). Conclusion The MMP-3 5A/6A promoter polymorphism and increased MMP-3 level are significantly associated with ACS attack. The MMP-3 5A/6A promoter polymorphism exerts effects on serum MMP-3 levels. Smoking and MMP-3 5A/6A promoter polymorphism have a synergistic effect on ACS. These data suggest that MMP-3 be a useful marker for ACS, and play an important role in the induction of atherosclerosis plaque rupture.

【Key words】 matrix metalloproteinase-3, genetic polymorphism, acute coronary syndromes

作者单位：200072 上海市，同济大学附属第十人民医院心内科(张 栽，李伟明，徐亚伟，魏毅东，王 勇，沈建颖，闻 静，明 强)；200443 上海市，上海市遵义红十字护理医院检验科(杨 虹)。Tel：021-66307229，E-mail：doctorzhangji@yahoo.com.cn

万方数据

急性冠脉综合征（acute coronary syndromes，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床综合征，ACS导致的致命性心肌梗死和猝死约占全球死亡人数的1/3[1]。细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的降解贯穿于动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）发生发展的整个过程。基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）是一组可降解ECM中分子成分的内肽酶家族，其中MMP-3是动脉粥样硬化斑块进展及破裂过程中的关键酶，可通过消化纤维帽成分破坏其结构而加速斑块破裂，是造成斑块不稳定的重要原因之一。本研究对涉及影响ACS斑块不稳定性的MMP-3基因启动子区域的5A/6A单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）进行了检测，对ACS患者进行基因分型及病例-对照关联分析，并对MMP-3在血清中表达水平进行分析，探讨MMP-3血清水平及其基因启动子区域的5A/6A单核苷酸多态性与ACS的相关性，同时分析吸烟是否在此基础上对ACS具有协同影响的作用。

1 对象与方法

1.1 对象 2007年10月至2008年12月于同济大学附属第十人民医院心内科行冠状动脉造影术检查者，所有研究对象均在知情同意后参与研究。ACS组135（男92，女43）例，平均年龄（67±10）岁。均根据临床缺血性胸痛的表现、心电图的动态演变及血清心肌标志物浓度的动态改变，经冠状动脉造影确诊（至少一支心外膜下冠状动脉或其主要分支狭窄≥50%者），诊断符合美国心脏学会和美国心脏病协会（ACC/AHA）的诊断标准[2]。对照组71（男43，女28）例，平均年龄（64±11）岁，为同期冠状动脉造影阴性（心外膜下冠状动脉或其主要分支狭窄<50%），经病史、体检、心电图等检查无ACS表现。入选对象均为我国上海地区汉族人群，无血缘关系，除外肾病综合征、肝肾功能不全、肝脏疾病、甲状腺和肾上腺疾病等影响脂质代谢的疾病。

1.2 血液检测指标 研究对象均于冠脉造影术前经桡动脉抽取动脉血检测血清MMP-3浓度，其他血样本为入院即刻或（和）禁食12 h后取外周静脉血测定。血清MMP-3浓度以酶联免疫吸附方法（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）测定（上海西唐生物科技有限公司）。DNA血样以EDTA-K_2抗凝，异丙醇抽提法提取人白细胞基因组DNA，适量双蒸水溶解，核酸分析仪测定DNA浓度，−80 ℃保存。

1.3 PCR扩增样本DNA目标片段 引物由上海生工公司合成，上游引物为5′-GAT TAC AGA CAT GGG TCA CA-3′，下游引物为5′-TTT CAA TCA GGA CAA GAC GAA GTT T-3′。采用的PCR反应体系（50 μl）中含10 pmol/L的引物、0.2 mmol/L dNTPs、2 mmol/L $MgCl_2$和2 U Taq酶。扩增条件为：95℃变性30 s，55 ℃退火30 s，72 ℃延伸30 s，35个循环，最后在72 ℃延伸10 min。

1.4 酶切反应 PCR最终产物长度为120 bp，使用*Xmn* Ⅰ限制性内切酶进行酶切，在5A/5A纯合子片段上有一个*Xmn* Ⅰ的识别位点，5′-GAA（N）4TTC-3′内切酶可以将PCR产物切为97 bp与23 bp两个片段，而6A/6A纯合子则不能被酶切。剩余的PCR产物被用于测序鉴定序列。

1.5 PCR产物基因型分析 本研究根据Dunleavey等[3]的方法，在必要的修饰后进行MMP-3启动子区域的基因型分析。于ABI 377型全自动测序仪上作DNA序列测定。

1.6 统计学处理 应用SPSS 13.0软件进行数据分析和统计。组间各临床变量均数的差异比较采用t检验；不同基因型间MMP-3血清浓度比较用单因素方差分析；组间基因型、等位基因频率比较用检验。相关疾病的等位基因和基因型风险率采用比值比（odds ratio，OR）表示，并进行危险度相关性分析。以对照组样本计算，统计基因型为纯合子和杂合子的期望频数，并检验是否符合Hardy-Winberg平衡。多因素分析采用logistic回归模型分析。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组人群一般情况指标比较 ACS组平均年龄、性别构成、体质量指数与对照组相比无统计学差异（$P>0.05$）；ACS组中有吸烟史、高血压史及糖尿病史者也明显多于对照组（$P<0.01$）。ACS组血脂水平（总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇）及血清炎性标志物水平（C反应蛋白、纤维蛋白原）均高于对照组，差异有统计学意义（均$P<0.05$；表1）。

万方数据

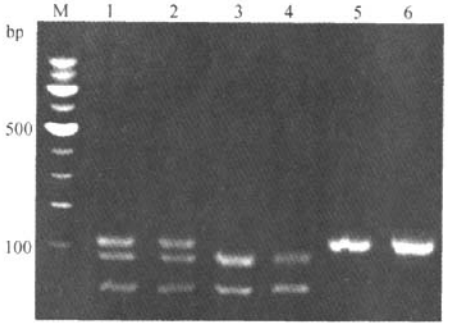
表1 ACS组及对照组一般资料

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女,n)	吸烟〔n(%)〕	高血压〔n(%)〕	糖尿病〔n(%)〕	BMI(kg/m²)
ACS组	135	67±10	92/43	96(71.1)	98(72.6)	40(29.6)	25±4
对照组	71	64±11	43/28	24(33.8)	35(49.3)	3(4.2)	25±4

组别	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	CRP(mg/L)	Fib(g/L)
ACS组	135	4.8±0.9*	1.7±0.6*	2.7±0.8*	1.18±0.29*	7.6±6.0*	4.1±0.9*
对照组	71	4.5±1.3	1.4±0.6	2.6±0.7	1.26±0.34	2.1±1.1	2.7±0.8

注:BMI:体质量指数;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;CRP:C反应蛋白;Fib:纤维蛋白原。与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 PCR-RFLP检测MMP-3多态性 应用PCR方法成功扩增到120 bp的特异性片段,产物作回收,纯化,经限制性内切酶 *Xmn* Ⅰ酶切后,2.5%琼脂糖凝胶电泳。部分样本酶切结果见图1。



M:100bp标志;1,2:5A/6A杂合型;
3,4:5A/5A纯合型;5,6:6A/6A纯合型

图1 2.5%琼脂糖凝胶电泳图

2.3 ACS组和对照组基因频率比较 MMP-3基因启动子区5A/6A单核苷酸多态的基因型在ACS组和对照组中的分布有差异($P<0.05$),5A/5A型基因在ACS组高于对照组($P<0.05$),5A/6A型基因在ACS组高于对照组($P<0.05$)。其分布经检验符合Hardy-Weinberg平衡(表2)。

2.4 MMP-3基因多态性对ACS的发病危险度影响的分析 在ACS组中5A等位基因频率高于对照组($P<0.05$),而且5A/5A+5A/6A基因型频率亦高于对照组(OR=1.36,95%CI 1.08~1.72,$P<0.05$;表2)。

2.5 ACS各亚组间MMP-3血清浓度的比较 ACS各亚组中血清MMP-3浓度均值都高于对照组〔n=71,(34±11) μg/L〕,但不稳定型心绞痛〔n=46,(37±13) μg/L〕组与对照组比较无统计学差异($P>0.05$)。相对于对照组,非ST段抬高性心肌梗死组〔n=47,(42±14) μg/L〕与ST段抬高性心肌梗死组〔n=42,(69±34) μg/L〕的MMP-3血清浓度均显著升高($P<0.01$)。

2.6 ACS组MMP-3不同基因型组间血清MMP-3浓度的比较 ACS组5A/5A与5A/6A基因型组间血清MMP-3浓度比较有统计学差异〔(65±48) *vs* (47±22) μg/L,$P<0.05$〕;ACS组5A/5A+5A/6A与6A/6A基因型组间血清MMP-3浓度比较有统计学差异〔(52±32) *vs* (42±25) μg/L,$P<0.05$〕。

2.7 多因素logistic回归分析 将全体研究对象作为整体进行分析,以性别,吸烟,高脂血症,糖尿病,高血压,5A/5A+5A/6A作为自变量(X),有无ACS作为应变量(Y),进行多因素logistic回归分析,分析发现吸烟、高脂血症、糖尿病、高血压为ACS的主要危险因子,5A/5A+5A/6A基因型(OR=2.11,95% CI 1.23~5.11,$P<0.01$)亦是ACS发病的独立危险因子(表3)。

表2 MMP-3基因型频率和5A等位基因频率

组别	n	5A/5A	5A/6A	5A/5A+5A/6A	6A/6A	5A频率*
ACS组	135	19(14.07%)*	49(36.29%)*	68(50.37%)	67(49.63%)	0.32*
对照组	71	6(8.45%)	17(23.94%)	23(32.39%)	48(67.61%)	0.20

注:5A频率=(2×5A/5A基因型频率+1×5A/6A基因型频率)/200。与对照组比较,* $P<0.05$

万方数据

表3 ACS各危险因子的多因子logistic回归分析

危险因子	OR	95% CI
5A/5A+5A/6A	2.11	1.23～5.11
吸烟	5.20	2.49～10.84
高脂血症	2.79	1.76～4.43
糖尿病	3.05	2.54～8.24
高血压	2.88	1.40～5.94

2.8 MMP-3基因启动子区5A/6A多态性与吸烟对ACS的危险度分析 同为不吸烟者，携带5A等位基因者较携带6A/6A基因者有较高的患ACS的风险，吸烟并携带6A/6A基因者较不吸烟携带6A/6A者有4倍的风险患ACS，而吸烟并携带5A等位基因者较不吸烟携带6A/6A者有5倍的ACS患病风险，且有显著差异（$P<0.01$；表4）。

3 讨 论

从稳定性冠心病转变为危及生命的ACS的病理基础，主要是动脉粥样硬化斑块破裂，引起血小板黏附、聚集，凝血因子激活和血栓形成，导致冠状动脉完全或不完全阻塞[4]，所以ACS的发生与冠状动脉粥样硬化斑块的不稳定性有关，寻找一种能更精确地了解斑块性质、鉴别不稳定斑块的方法非常重要。相对于影像学检查方法，探讨ACS遗传易感性的基因标志也是近年心血管领域的研究热点[5]。在正常的动脉组织内检测不到蛋白水解酶活性，但在动脉粥样硬化斑块，特别是不稳定斑块内MMP等蛋白水解酶的活性显著升高，导致组成纤维帽的ECM降解，强度减小，这被认为是斑块纤维帽变薄易破裂的主要原因。而抑制MMPs活性，可提高动脉粥样硬化斑块的稳定性，减少临床事件的发生[6,7]。这些研究为冠状动脉不稳定性斑块相关标志物的检测提供了理论基础，目前已经深入到分子生物学水平。

MMP是由23个酶组成的超家族，可以分为胶原酶、白明胶酶、基质分解酶、膜型基质蛋白酶及基质降解酶[8,9]。在分子结构上，各种MMP都具有五个功能域[10]：信号肽、前肽、催化区、锌结合区及Pexin样区。MMP-3属MMP家族中基质溶素类的一种，又称基质溶素-1（stromelysim-1），其基因位于11q22.2－22.3，作用底物广泛，可以单独降解构成ECM的大部分成分，同时又可以激活MMP-1、MMP-8、MMP-9的活性，共同参与ECM的降解过程。Lancelot等[11]证实，MMP-3可在人颈动脉斑块局部显著表达。通过原位mRNA杂交，Henney等[12]发现冠状动脉粥样硬化斑块中存在MMP-3，MMP-3高度局限于斑块易破裂的纤维帽肩部。MMP-3可降解纤维帽的ECM，削弱纤维帽结构，使斑块不稳定，进而破裂，发生ACS。

研究发现MMP-3基因启动子区多态性可能以等位基因特异方式调节MMP-3基因的转录[13]。本研究涉及的MMP-3基因启动子区域多态性于1995年首次由Ye等[13]报道。迄今发现其启动子区域共有6个多态性位点[14]，本研究中1612 5A/6A位于MMP-3启动子区域，为该区域常见的多态性，即位于转录起始点上游1612 bp处含有5个一串阿糖腺苷（A）的等位基因或者含有6个一串阿糖腺苷（A）的等位基因。

有关MMP-3 -1612 5A/6A多态性方面有一些遗传流行性病学研究。有证据支持该多态性与多种心血管疾病相关[13]。总的来说，6A/6A基因型与增加基质蛋白合成的表型有关，而5A/5A及5A/6A基因型与增加基质蛋白分解的表型有关，6A/6A基因型有较高的冠状动脉狭窄率，而5A/5A和5A/6A基

表4 MMP-3基因启动子区5A/6A多态性与吸烟对ACS的危险度分析

吸烟	MMP-3基因型	对照组（$n=71$）	ACS组（$n=135$）	OR	95%CI	P值
无	6A/6A	34	25	1.00		
无	5A/5A+5A/6A	13	14	1.13	1.041～1.514	<0.05
有	6A/6A	14	42	4.08	1.842～9.038	<0.01
有	5A/5A+5A/6A	10	54	5.01	1.822～13.802	<0.01

万方数据

因型者心肌梗死风险较高[15]。MMP-3-1612 5A/6A多态性位于白介素-1反应元件内。在体实验研究报道，应用基因分型技术，发现5A等位基因启动子与6A等位基因相比，具有更强的促基因表达的活性。在巨噬细胞、平滑肌细胞以及成纤维细胞中均可观察到上述发现[14]。MMP-3在动脉粥样硬化斑块的基质蛋白降解中起重要作用。5A/5A和5A/6A基因型者心肌梗死风险较高，其可能原因是5A/5A或5A/6A基因型的MMP-3高表达使得粥样斑块进展成含基质蛋白少的斑块，从而斑块相对小且易于破裂(如富含脂质的斑块)，而6A/6A基因型的MMP-3表达水平低而易于使粥样斑块进展成富含基质蛋白的斑块，斑块相对大而稳定(如纤维斑块)。日本学者的研究发现携带5A等位基因是日本人群发生急性心肌梗死的独立基因危险因子[16]，与本研究结果相似。

从不同5A/6A多态性的基因型个体中分离的血管组织进行有关MMP-3 mRNA和蛋白的研究发现，5A纯合子者MMP-3的水平最高，杂合子居中，6A纯合子者MMP-3的水平最低[17]。这提示5A/6A多态性可影响在体MMP-3的转录，从而导致在不同MMP-3基因型个体中MMP-3水平的差异。循环中MMP-3水平受MMP-3基因启动子区域5A/6A多态性的影响，急性心肌梗死发生与MMP-3基因启动子区5A/6A多态性显著相关。有研究提示，AMI及UA患者血清MMP-3浓度高于慢性稳定型心绞痛患者及无冠心病的人群[18]。由于MMP-3高度表达常局限于斑块易破裂的纤维帽肩部，ACS时常伴有动脉粥样硬化斑块纤维帽肩部的破裂，可能造成MMP-3释放入血，使循环水平MMP-3升高。在本研究中，ACS组血清MMP-3浓度高于对照组($P<0.01$)。ACS亚组中AMI组血清MMP-3浓度均值都高于对照组，但UA组与对照组的MMP-3水平比较无统计学差异，可能由于UA组患者斑块较AMI患者相对稳定，MMP-3释放入血相对较少，其循环水平相对较低，此外，UA亚组样本相对较小也是无统计学差异可能的原因。所以，MMP-3的循环水平升高常提示斑块破裂，与ACS尤其是AMI的发生密切相关，在今后ACS的诊断和治疗中应充分重视MMP-3的作用。

有研究结果与上述观点不一致，虽然也发现MMP-3-1612 5A/6A多态性与MMP-3血清浓度呈强相关，但却认为6A等位基因单拷贝或双拷贝与血清MMP-3的浓度增加有关；而且仅在女性患者中，血清MMP-3浓度与斑块面积呈负相关($r=-0.39$，$P<0.05$)[19]。

本研究进行多因素logistic回归分析发现吸烟、高脂血症、糖尿病、高血压为ACS的主要危险因素，5A/5A+5A/6A基因型(OR=2.11，95% CI 1.23～5.11，$P<0.01$)亦是ACS发病的独立危险因素，提示MMP-3可能对动脉粥样硬化斑块的破裂具有重要的作用。

吸烟是冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险因素之一，本研究在ACS的队列研究中发现吸烟与MMP-3基因多态性这一基因-环境因素协同影响ACS的发生。不吸烟携带5A等位基因者较不吸烟携带6A/6A基因者有较高的ACS发病的风险；吸烟并携带6A/6A基因者较不吸烟携带6A/6A者有4倍的风险患ACS；而吸烟并携带5A等位基因者较不吸烟携带6A/6A者有5倍的ACS发病风险。炎症的机制可能解释吸烟并携带5A等位基因者ACS高风险的原因。另有研究证实可替宁和尼古丁直接影响MMP-3及其他MMPs基因的表达[20]，而5A等位基因影响MMP-3的活性，增加血管内斑块的易损性，导致斑块破裂，引起ACS的发生。

本研究提示MMP-3可能对动脉粥样硬化斑块的破裂具有重要的作用。临床检测MMP-3血清浓度对诊断ACS具有一定的实用价值，血清MMP-3可作为ACS辅助诊断的心脏标志物。

【参考文献】

[1] Langer HF, Haubner R, Pichler BJ, *et al*. Radionuclide imaging: a molecular key to the atherosclerotic plaque[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(1): 1-12.

[2] Topol EJ, Califf RM, Prystowsky EN, *et al*. Textbook of Cardiovascular Medicine[M]. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2007: 1628.

[3] Dunleavey L, Beyzade S, Ye S. Rapid genotype analysis of the stromelysin gene 5A/6A polymorphism[J]. Atherosclerosis, 2000, 151(2): 587-589.

[4] Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis[J]. N Engl J Med, 2007, 357(24): 2482-2494.

万方数据

[5] Burzotta F, Leone AM, Paciaroni K, *et al*. G20210A prothrombin gene variant and clinical outcome in patients with a first acute coronary syndrome[J]. Haematologiea, 2004, 89(9): 1134-1138.

[6] Nambi V, Morrison AC, Hooqeveen RC, *et al*. Matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors do not predict incident coronary artery disease in the Atherosclerosis Risk In Communities(ARIC) study[J]. Tex Heart Inst J, 2008, 35(4): 388-394.

[7] Chang CJ, Hsu LA, Ko YH, *et al*. Thrombin regulates matrix metalloproteinase-9 expression in human monocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 385(2): 241-246.

[8] Newby AC. Metalloproteinases and vulnerable atherosclerotic plaques[J]. Trends Cardiovasc Med, 2007, 17(8): 253-258.

[9] Ii H, Hontani N, Toshida I, *et al*. Group IVA phospholipase A_2-associated production of MMP-9 in macrophages and formation of atherosclerotic lesions[J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(3): 363-368.

[10] Tayebjee MH, Lip GY, MacFadyen RJ. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease: clinical and therapeutic implications and pathological significance[J]. Curr Med Chem, 2005, 12(8): 917-925.

[11] Lancelot E, Amirbekian V, Briggern I, *et al*. Evaluation of matrix metalloproteinases in atherosclerosis using a novel noninvasive imaging approach[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(3): 425-432.

[12] Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ, *et al*. Location of stromelysin gene expresson in atherosclerotic plaque by *in situ* hybridization[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88(18): 8154-8158.

[13] Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome[J]. Cardiovasc Res, 2006, 69(3): 636-645.

[14] Beyzade S, Zhang S, Wong YK, *et al*. Influences of matrix metalloproteinase-3 gene variation on extent of coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(12): 2130-2137.

[15] Schwarz A, Haberbosch W, Tillmanns H, *et al*. The stromelysin-1 5A/6A promoter polymorphism is a disease marker for the extent of coronary heart disease[J]. Dis Markers, 2002, 18(3): 121-128.

[16] Nojiri T, Morita H, Imai Y, *et al*. Genetic variations of matrix metalloproteinase-1 and -3 promoter regions and their associations with susceptibility to myocardial infarction in Japanese[J]. Int J Cardiol, 2003, 92(2-3): 181-186.

[17] Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD, *et al*. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression[J]. Circ Res, 2003, 92(11): 1254-1261.

[18] Yan J, Wu Z, Kong X, *et al*. Relation between upregulation of CD40 system and complex stenosis morphology in patients with acute coronary syndrome[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(2): 251-256.

[19] Samnegard RD, Sliveira A, Lundman P, *et al*. Serum matrix metalloproteinase-3 concentration is influenced by MMP-3-1612 5A/6A promoter genotype and associated with myocardial infarction[J]. J Intern Med, 2005, 258(5): 411-419.

[20] Carty CS, Soloway PD, Kayastha S, *et al*. Nicotine and cotinine stimulate secretion of basic fibroblast growth factor and affect expression of matrix metalloproteinases in cultured human smooth muscle cells[J]. J Vasc Surg, 1996, 24(6): 927-934.

(收稿日期:2009-12-14;修回日期:2010-05-05)

万方数据