

本文引用格式:田小波,梁振花,蔡天聪.血清MMP2/TIMP2比值与老年2型糖尿病患者并发AS的相关性分析[J].安徽医学,2024,45(1):59-64.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.01.013

## 血清MMP2/TIMP2比值与老年2型糖尿病患者并发AS的相关性分析

田小波 梁振花 蔡天聪

**[摘要]** 目的 探讨血清基质金属蛋白酶-2/金属蛋白酶组织抑制因子-2(MMP2/TIMP2)比值与老年2型糖尿病(T2DM)患者并发动脉硬化(AS)之间的关系。方法 回顾性分析2022年1月至2023年4月万宁市人民医院收治的180例初次诊断为T2DM的老年患者的临床资料,并根据是否并发AS[颈动脉-股动脉脉搏波传导速度(cfPWV) $>10$  m/s]分为AS组( $n=69$ )和非AS组( $n=111$ )。另选取同时期来院体检健康者采用倾向性评分法匹配90例为对照组。比较3组对象的一般资料、实验室指标以及血清MMP2、TIMP2水平和MMP2/TIMP2比值。采用Spearman相关分析探究老年T2DM患者cfPWV与各项指标的相关性。采用多因素logistic回归模型分析,老年T2DM患者并发AS的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析并比较MMP2/TIMP2比值与多指标联合检测对老年T2DM患者并发AS的诊断价值。结果 非AS组稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血清三酰甘油(TG)、MMP2水平及MMP2/TIMP2比值高于对照组,血清TIMP2水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。AS组年龄、合并高血压比例高于非AS组( $P<0.05$ )。AS组HOMA-IR、血清TG、MMP2水平及MMP2/TIMP2比值高于对照组和非AS组,血清TIMP2水平低于对照组和非AS组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。相关性分析结果显示,非AS组患者的cfPWV与HOMA-IR、TC、LDL-C、MMP2、MMP2/TIMP2比值呈正相关( $r=0.217, 0.264, 0.216, 0.197, 0.703, P<0.05$ ),与TIMP2呈负相关( $r=-0.524, P<0.01$ );AS组患者cfPWV与MMP2、MMP2/TIMP2比值呈正相关( $r=0.659, 0.857, P<0.01$ ),与TIMP2呈负相关( $r=-0.532, P<0.01$ )。logistic回归分析显示,年龄增长( $OR=1.108, 95\%CI: 1.022 \sim 1.201, P=0.012$ )、高血压病( $OR=2.877, 95\%CI: 1.174 \sim 7.051, P=0.021$ )及MMP2/TIMP2比值升高( $OR=5.147, 95\%CI: 2.392 \sim 11.074, P<0.001$ )是老年T2DM患者并发AS的独立危险因素。ROC曲线分析结果显示,MMP2/TIMP2比值及多指标联合检测诊断老年T2DM患者并发AS的曲线下面积分别为0.850( $95\%CI: 0.789 \sim 0.899, P<0.01$ )和0.886( $95\%CI: 0.831 \sim 0.929, P<0.01$ ),灵敏度分别为73.91%、82.61%,特异度分别为89.19%、82.88%,约登指数分别为0.631、0.655。多指标联合检测的诊断效能明显大于MMP2/TIMP2比值,差异具有统计学意义( $Z=2.233, P=0.026$ )。MMP2/TIMP2比值诊断老年T2DM患者并发AS的最佳截断值为3.23。结论 MMP2/TIMP2比值升高为老年T2DM患者并发AS的独立危险因素,对老年T2DM并发AS的诊断有辅助价值,多指标联合检测可提高诊断效能。

**[关键词]** 糖尿病, 2型; 基质金属蛋白酶-2/金属蛋白酶组织抑制因子-2比值; 动脉僵硬度; 脉搏波分析  
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.01.013

### Correlation analysis between serum matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase-2 ratio and concurrent aortic stiffness in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

TIAN Xiaobo, LIANG Zhenhua, CAI Tiancong

Department of General Medicine, Wanning People's Hospital, Hainan Wanning 571500, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between serum matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase-2(MMP-2/TIMP2) ratio and concurrent aortic sclerosis(AS) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** The clinical data of 180 elderly patients with newly diagnosed T2DM admitted to Wanning People's Hospital from January 2022 to April 2023 were analyzed retrospectively, and the patients were divided into AS group ( $n=69$ ) and non-AS group ( $n=111$ ) according to whether complicated with AS [carotid femoral pulse wave velocity(cfPWV) $>10$  m/s]. And by means of propensity score matching, other 90 healthy people undergoing physical examination in the hospital during the same period were assigned simultaneously to the control group. The general information, laboratory indicators, and serum MMP2, TIMP2 levels, and MMP2/TIMP2 ratio of subjects in the three groups were compared. Spearman correlation analysis was used to explore the correlation of cfPWV with various indicators in elderly patients with T2DM. Multivariate logistic regression model was used to analyze the influencing factors of concurrent AS in elderly patients with T2DM. Receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn to analyze and compare the diagnostic value of MMP2/TIMP2 ratio and multi-index combined detection for concurrent AS in elderly pa-

tients with T2DM. **Results** The homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR), serum triglyceride (TG), MMP2 levels, and MMP2/TIMP2 ratio in the non-AS group were higher than those in the control group, while serum TIMP2 level was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). The age, proportion of hypertension in the AS group were higher than those in the non-AS group ( $P<0.05$ ). The HOMA-IR, TG, MMP2 levels, and MMP2/TIMP2 ratio in the AS group were higher than those in the control group or non-AS group, while serum TIMP2 level was lower than that in the control group or non-AS group ( $P<0.05$ ). The correlation analysis results showed that the cfPWV of patients in the non-AS group was positively correlated with HOMA-IR, TC, LDL-C, MMP2 and MMP2/TIMP2 ratio ( $r=0.217, 0.264, 0.216, 0.197, 0.703, P<0.05$ ), and negatively correlated with TIMP2 ( $r=-0.524, P<0.01$ ). The cfPWV of patients in the AS group was positively correlated with MMP2 and MMP2/TIMP2 ratio ( $r=0.659, 0.857, P<0.01$ ), and negatively correlated with TIMP2 ( $r=-0.532, P<0.01$ ). Logistic regression analysis showed that ageing ( $OR=1.108, 95\%CI: 1.022 \sim 1.201, P=0.012$ ), hypertension ( $OR=2.877, 95\%CI: 1.174 \sim 7.051, P=0.021$ ), and elevated value of MMP2/TIMP2 ratio ( $OR=5.147, 95\%CI: 2.392 \sim 11.074, P<0.001$ ) were independent risk factors for concurrent AS in elderly patients with T2DM. The ROC analysis results showed that the area under the curve of MMP2/TIMP2 ratio and multi-index combined detection for diagnosing concurrent AS in elderly patients with T2DM were 0.850 ( $95\%CI: 0.789 \sim 0.899, P<0.01$ ) and 0.886 ( $95\%CI: 0.831 \sim 0.929, P<0.01$ ), respectively, the sensitivity was 73.91% and 82.61%, respectively, the specificity was 89.19% and 82.88%, respectively, and the Youden index was 0.631 and 0.655, respectively. The diagnostic efficiency of multi-index combined detection was significantly higher than that of MMP2/TIMP2 ratio, and the difference was statistically significant ( $Z=2.233, P=0.026$ ). The optimal cut-off value of MMP2/TIMP2 ratio for diagnosing concurrent AS in elderly patients with T2DM was 3.23. **Conclusion** The elevated value of MMP2/TIMP2 ratio is an independent risk factor for concurrent AS in elderly patients with T2DM, which has auxiliary value for diagnosing concurrent AS in elderly patients with T2DM, and multi-index combined detection can improve the diagnostic efficiency.

[**Key words**] Diabetes mellitus, type 2; Matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase-2 ratio; Aortic stiffness; Pulse wave analysis

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种慢性代谢性疾病, 以高血糖、胰岛素分泌相对不足和胰岛素抵抗为特征, 是各类心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[1]</sup>。以动脉粥样硬化为主要病理特征的大血管病变是 T2DM 患者的常见慢性并发症之一, 也是这类患者发生心脏疾病、脑卒中的生理病理基础, 并且是患者致死、致残的主要原因<sup>[2-4]</sup>。动脉硬化 (aortic stiffness, AS) 是动脉粥样硬化的早期阶段, 一般缺乏特异性临床表现, 通常以颈动脉-股动脉脉搏波传导速度 (carotid femoral pulse wave velocity, cfPWV)  $>10$  m/s 作为诊断 AS 的金标准<sup>[3]</sup>。虽然 cfPWV 检测是筛查 AS 的无创方法, 但在基层医院尚未完成普及。虽然 T2DM 患者并发 AS 的确切机制尚未完全阐明, 但有研究认为动脉壁细胞外基质的弹性蛋白-胶原蛋白比例失衡可能在 AS 的发生和发展过程中发挥至关重要的作用<sup>[5-6]</sup>。既往研究表明, 基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP2) 和金属蛋白酶组织抑制因子-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP2) 是参与细胞外基质代谢的最重要的酶系统之一, 并且 MMP2/TIMP2 比值可以反映弹性蛋白-胶原蛋白比例失衡, 被认为是诊断成人腹股沟疝和急性肺损伤的有效指标<sup>[7-8]</sup>。但有关 MMP2/TIMP2 比值与 T2DM 患者并发 AS 相关性的报道鲜少见。故本研究旨在观察新诊断的老年 T2DM 患者血清 MMP2、TIMP2 水平及 MMP2/TIMP2 比值的变化, 并分析这些指标与 AS 的关系, 以期为 AS 的早期防治提供理论依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 4 月在万宁市人民医院初次诊断为 T2DM 的老年患者 180 例作为研究对象 (观察组), 其中男性 106 例, 女性 74 例, 年龄 65 ~ 83 岁, 平均 (73.09 ± 5.50) 岁。纳入标准: ① 年龄  $\geq 65$  岁; ② T2DM 诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》中的诊断标准<sup>[1]</sup>, 且首次诊断为 T2DM; ③ 临床资料完整。排除标准: ① T2DM 外其他类型血糖异常疾病或伴有其他内分泌疾病; ② 伴有 T2DM 急性并发症; ③ 伴有急慢性心脑血管性疾病; ④ 伴有急慢性感染者; ⑤ 伴有慢性器官衰竭、血液病、恶性肿瘤等疾病终末期患者。根据 cfPWV 水平将老年 T2DM 患者分为 AS 组 (cfPWV  $>10$  m/s) 69 例和非 AS 组 (cfPWV  $\leq 10$  m/s) 111 例<sup>[9]</sup>。另采用倾向性评分法以年龄、性别为匹配因素按照 2:1 比例选取同时期来院体检健康者 90 例为对照组, 其中男性 48 例, 女性 42 例, 年龄 65 ~ 83 岁, 平均 (72.96 ± 3.95) 岁。观察组与对照组性别 ( $\chi^2=0.756, P=0.385$ ) 和年龄 ( $t=-0.205, P=0.838$ ) 比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (伦理编号: SL-2022-002); 并获得每位参与者的书面知情同意。

## 1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有患者的性别、年龄、身高和体质量并计算身体质量指数 (body mass index, BMI)、吸烟和饮酒情况、高血压史等一般资料; 所有患者入院

后次日晨,健康体检者于体检当日早晨,分别抽取外周静脉血 5 mL,采用全自动生化分析仪(雅培公司 MLD2016L002,型号:C16000D)检测空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和血肌酐(serum creatinine, Scr);采用糖化血红蛋白测试仪(美国伯乐 bio-rad 公司,型号:variant II)检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c);采用全自动电化学发光免疫分析仪(罗氏公司,型号:Co-base601)检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS);并计算估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)和稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model insulin resistance index, HOMA-IR);采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)方法及市售 ELISA 试剂盒(上海信裕生物科技有限公司)检测血清 MMP2、TIMP2 水平,并计算 MMP2/TIMP2 比值。

1.2.2 cfPWV 检测与分组 采用全自动动脉硬化检测仪(成都柏威斯科技有限公司生产的欧姆龙,型号 AS-2000)检测 cfPWV。受试者在安静且室温在 25℃左右的检查室中休息至少 10 min 后,取仰卧位,将探头固定于右侧肢体颈、股动脉搏动最强部位连续记录脉搏波,重复测量 2 次,取平均值。

1.3 观察指标 ①比较各组的一般资料、eGFR、HOMA-IR 以及血清 TC、LDL-C、HDL-C、TG、MMP2、TIMP2 水平和 MMP2/TIMP2 比值的差异;②分析老年 T2DM 患者 cfPWV 与各临床指标的相关性;③分析老年 T2DM 患者并发 AS 的影响因素;④分析和比较 MMP2/TIMP2 比值与多指标联合检测对老年 T2DM 患者并发 AS 的诊断价值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 LSD-*t* 检验;非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料以频数及百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 相关分析法探讨相关性。采用二分类 logistic 回归模型分析老年 T2DM 患者并发 AS 的影响因素。绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析和比较 MMP2/TIMP2 比值与多指标联合检测对老年 T2DM 患者并发 AS 的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组受试者临床资料比较 非 AS 组 HOMA-IR、血清 TG、MMP2 水平及 MMP2/TIMP2 比值高于对照组,血清 TIMP2 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。AS 组年龄、合并高血压比例高于非 AS 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。AS 组 HOMA-IR、血清 TG、MMP2 水平及 MMP2/TIMP2 比值高于对照组和非 AS 组,血清 TIMP2 水平低于对照组和非 AS 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 cfPWV 与各临床指标的相关性分析 经 Spearman 相关分析,非 AS 组患者的 cfPWV 与 HOMA-IR、TC、LDL-C、MMP2、MMP2/TIMP2 比值呈正相关( $P < 0.05$ ),与 TIMP2 呈负相关( $P < 0.01$ );AS 组患者 cfPWV 与 MMP2、MMP2/TIMP2 比值呈正相关( $P < 0.01$ ),与 TIMP2 呈负相关( $P < 0.01$ )。见表 2。

2.3 老年 T2DM 患者并发主动硬化的影响因素分析 以是否并发 AS 为因变量(赋值:否=0,是=1),以非 AS 组与 AS 组间比较  $P < 0.05$  的指标,包括年龄(实测值)、高血压病(赋值:否=0,是=1)、HOMA-IR(实测值)、TG(实测值)、MMP2(实测值)、TIMP2(实测值)、MMP2/TIMP2 比值(实测值)为自变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示年龄增长、高血压病、MMP2/TIMP2 比值升高为老年 T2DM 患者并发 AS 的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。在 logistic 回归分析界面,根据前述分析结果,将“年龄、高血压病、MMP2/TIMP2 比值”选入“Covariates”选项,再将“AS”选入“Dependent”选项,运行程序后即可完成预测模型的建立,并得到该模型下的常数项和各协变量的系数,据此建立的回归方程为  $\text{Logit}(P) = -10.997 + 0.088 \times \text{年龄} + 1.297 \times \text{高血压} + 1.154 \times \text{MMP2/TIMP2 比值}$ 。同时,该模型 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果为: $\chi^2 = 12.158, P = 0.144$ 。

2.4 MMP2/TIMP2 比值及多指标联合检测对老年 T2DM 患者并发 AS 的诊断价值 以老年 T2DM 患者是否并发 AS 作为因变量(否=0,是=1),对 MMP2/TIMP2 比值以及多因素分析结果中具有统计学意义的各项指标的联合检测进行 ROC 曲线分析。ROC 曲线分析结果显示, MMP2/TIMP2 比值及多指标联合检测诊断老年 T2DM 患者并发 AS 的曲线下面积分别为 0.850 (95%CI: 0.789 ~ 0.899,  $P < 0.01$ ) 和 0.886 (95%CI: 0.831 ~ 0.929,  $P < 0.01$ ),灵敏度分别为 73.91% 和 82.61%,特异度分别为 89.19% 和 82.88%,约登指数分别为 0.631 和 0.655。多指标联合检测的诊断效能明显大于 MMP2/TIMP2 比值,差异具有统计学意义( $Z = 2.233, P = 0.026$ )。以约登指数(灵敏度+特异度-1)最

表 1 各组受试者临床资料比较

指标	对照组(n=90)	非 AS 组(n=111)	AS 组(n=69)	F/H/ $\chi^2$ 值	P 值
性别(男/女,例)	48/42	70/41	36/33	2.815	0.245
年龄(岁)	72.96±3.95	72.31±5.01	74.35±6.02 <sup>②</sup>	3.599	0.029
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.57±2.51	24.85±3.01	25.37±2.92	1.602	0.203
吸烟[例(%)]	23(25.56)	29(26.13)	16(23.19)	0.205	0.903
饮酒[例(%)]	29(32.22)	32(28.83)	25(36.23)	1.083	0.582
高血压[例(%)]	-	33(29.73)	40(57.97) <sup>②</sup>	14.077	<0.001
HOMA-IR	1.69(1.44,2.16)	2.20(1.20,3.67) <sup>①</sup>	3.63(2.03,6.84) <sup>①②</sup>	41.745	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73m <sup>2</sup> )]	82.65±12.58	81.03±10.96	80.21±10.88	0.958	0.385
TC(mmol/L)	4.25±0.60	4.18±0.78	4.31±0.89	0.731	0.483
LDL-C(mmol/L)	2.49±0.51	2.54±0.69	2.69±0.75	1.918	0.149
HDL-C(mmol/L)	1.25±0.20	1.24±0.31	1.17±0.36	1.716	0.182
TG(mmol/L)	1.29±0.37	1.53±0.65 <sup>①</sup>	1.92±0.69 <sup>①②</sup>	22.867	<0.001
MMP2( $\mu$ g/L)	236.47(212.38,266.14)	269.71(197.98,321.28) <sup>①</sup>	337.02(257.96,412.54) <sup>①②</sup>	42.261	<0.001
TIMP2( $\mu$ g/L)	150.49(124.29,174.55)	131.25(89.78,200.66) <sup>①</sup>	80.85(61.95,100.28) <sup>①②</sup>	64.197	<0.001
MMP2/TIMP2 比值	1.57(1.32,1.98)	2.06(1.27,2.69) <sup>①</sup>	4.12(3.10,5.50) <sup>①②</sup>	89.997	<0.001

注:①与对照组相比, $P<0.05$ ;②与非 AS 组相比, $P<0.05$ 。BMI 为身体质量指数,HOMA-IR 为稳态模型胰岛素抵抗指数,eGFR 为估算的肾小球滤过率,TC 为总胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇,TG 为三酰甘油,MMP2 为基质金属蛋白酶-2,TIMP2 为金属蛋白酶组织抑制因子-2。

表 2 非 AS 组和 AS 组患者 cfPWV 与各临床指标的相关性分析

组别	指标	年龄	BMI	HOMA-IR	eGFR	TC	LDL-C	HDL-C	TG	MMP2	TIMP2	MMP2/TIMP2 比值
非 AS 组	r 值	-0.016	-0.012	0.217	0.032	-0.264	-0.216	-0.066	0.044	0.197	-0.524	0.703
	P 值	0.866	0.902	0.022	0.742	0.005	0.023	0.489	0.646	0.038	<0.001	<0.001
AS 组	r 值	-0.017	0.122	0.031	-0.084	-0.022	-0.134	-0.080	-0.069	0.659	-0.532	0.857
	P 值	0.890	0.319	0.798	0.493	0.859	0.272	0.514	0.573	<0.001	<0.001	<0.001

注:BMI 为身体质量指数,HOMA-IR 为稳态模型胰岛素抵抗指数,eGFR 为估算的肾小球滤过率,TC 为总胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇,TG 为三酰甘油,MMP2 为基质金属蛋白酶-2,TIMP2 为金属蛋白酶组织抑制因子-2。

表 3 老年 T2DM 患者并发 AS 影响因素的多因素 logistic 分析

因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	0.103	0.041	6.259	0.012	1.108	1.022 ~ 1.201
高血压病	1.057	0.457	5.336	0.021	2.877	1.174 ~ 7.051
HOMA-IR	0.065	0.054	1.452	0.228	1.067	0.960 ~ 1.185
TG	0.655	0.342	3.666	0.056	1.926	0.985 ~ 3.766
MMP2	-0.003	0.004	0.616	0.433	0.997	0.989 ~ 1.005
TIMP2	0.011	0.006	3.437	0.064	1.011	0.999 ~ 1.023
MMP2/TIMP2 比值	1.638	0.391	17.566	<0.001	5.147	2.392 ~ 11.074
常数项	-15.211	3.769	16.289	<0.001	0.000	-

注:HOMA-IR 为稳态模型胰岛素抵抗指数,TG 为三酰甘油,MMP2 为基质金属蛋白酶-2,TIMP2 为金属蛋白酶组织抑制因子-2。

大的点为最佳截断值,确定 MMP2/TIMP2 比值诊断老年 T2DM 患者并发 AS 的截断值为 3.23。见图 1。

### 3 讨论

AS 是一种以动脉内斑块形成的退行性改变以及

血管弹性显著降低为特征的病理生理过程,反映着亚临床血管损伤和未来发展心血管疾病风险<sup>[10]</sup>。研究发现,T2DM 患者 AS 患病率明显高于普通人群,并导致 T2DM 的微血管和大血管慢性并发症的发病风险明显增加,成为这些患者晚期死亡的主要原因之一<sup>[10-11]</sup>。

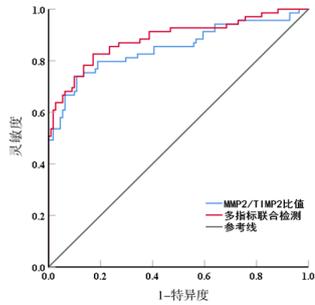


图 1 MMP2/TIMP2 比值及多指标联合检测诊断老年 T2DM 患者并发 AS 的 ROC 曲线

本研究结果显示,老年 T2DM 患者 AS 的患病率为 38.33% (69/180), 此与 Tseng 等<sup>[3]</sup>和 Su 等<sup>[12]</sup>的研究中分别观察到的患病率 38.5% 和 39.4% 相似。因此,老年 T2DM 患者具有较高的 AS 发病率,需引起临床关注,早期评估 AS 发生风险,并给予个体化防治措施,对改善此类患者的预后具有积极意义。但 AS 通常无明显临床症状,仅表现为 cfPWV 增快,导致容易被忽视,因此寻找可靠的血清生物标志物可能会更好地早期诊断 AS。

MMP2 是一种依赖锌离子、钙离子等金属离子的蛋白水解酶,以细胞外基质成分作为水解底物,参与细胞外基质的正常转化、细胞迁移和增殖、组织重塑和修复等生理过程<sup>[13-14]</sup>。TIMP2 是 MMP2 的特异性抑制剂,以 1:1 的比例形成 MMP2-TIMP2 复合物,阻断 MMP2 与细胞外基质底物的结合,有效抑制 MMP2 的活性,从而调控细胞外基质的合成和降解<sup>[15]</sup>。正常情况下,动脉血管壁中 MMP2/TIMP2 的比例与细胞外基质的合成和降解处于动态平衡状态。一旦这种平衡被打破,就可能导致细胞外基质降解增加,从而导致动脉血管正常组织结构的破坏和血管损伤<sup>[16]</sup>。故推测血清 MMP2/TIMP2 比值可能与老年 T2DM 患者并发 AS 有关。

本研究结果显示,与对照组相比,老年 T2DM 患者血清 MMP2 水平、MMP2/TIMP2 比值明显升高,血清 TIMP2 水平明显下降,提示 MMP2、TIMP2 在血清中表达失衡参与了 T2DM 发生的病理生理过程。Kostov 等<sup>[17]</sup>研究发现,T2DM 患者血清 MMP2 水平较健康受试者明显升高,而血清 TIMP2 水平明显降低,并且与血清 HbA1c 水平呈显著正相关或负相关,此与本研究结果类似,也提示高血糖诱导的低度炎症可能是血清 MMP2、TIMP2 表达异常的原因。同时本研究结果发现,AS 组血清 MMP2 水平及 MMP2/TIMP2 比值高于非 AS 组,血清 TIMP2 水平低于非 AS 组,并且 AS 组 cfPWV 与 MMP2、TIMP2 及 MMP2/TIMP2 比值的相关性高于非 AS 组,提示血清 MMP2、TIMP2 表达异常可能

与老年 T2DM 患者并发 AS 有一定关系。此外,logistic 回归分析结果也显示,经校正其他影响因素后,MMP2/TIMP2 比值升高是老年 T2DM 患者并发 AS 的独立危险因素,进一步说明了血清 MMP2、TIMP2 表达失衡可能在老年 T2DM 患者并发 AS 中发挥了重要作用。这与 Khanafer 等<sup>[18]</sup>的研究结果基本一致,该研究发现 MMP2/TIMP2 比值升高与升主动脉瘤患者主动脉壁的弹性下降有关。另有研究显示,MMP2/TIMP2 比值升高是慢性肾脏病患者发生动脉粥样硬化的独立预测因子<sup>[16]</sup>。高 MMP2/TIMP2 比值与老年 T2DM 患者并发 AS 相关的机制尚不清楚,推测可能与以下几方面有关:首先,血清 MMP2 水平升高不仅导致主动脉壁组织中细胞外基质的胶原蛋白过度降解,还可诱发同族其他类型 MMP 激活,发生连锁放大效应,造成细胞外基质中胶原排序被打乱,并加速血管内平滑肌的增生和迁移,从而促进 AS 发生<sup>[19]</sup>;其次,血清 TIMP2 水平降低,导致抑制 MMP2 活性和阻止细胞外基质中胶原蛋白降解的作用减弱,造成主动脉壁组织中细胞外基质的降解与重构平衡被破坏,使得主动脉壁难以提供足够弹性<sup>[20-21]</sup>;此外,较高的血清 MMP2 水平及较低的血清 TIMP2 水平,即 MMP2/TIMP2 比值异常升高,比单一血清 MMP2 水平升高或血清 TIMP2 水平降低更能反映胶原蛋白代谢紊乱程度,从而导致更高的 AS 发生风险<sup>[18]</sup>。

鉴于 MMP2/TIMP2 比值与老年 T2DM 患者并发 AS 密切相关,故本研究通过绘制 ROC 曲线进一步分析 MMP2/TIMP2 比值及基于 logistic 回归模型多因素分析结果的多指标联合检测对老年 T2DM 患者并发 AS 的诊断价值。结果显示,MMP2/TIMP2 比值及多指标联合检测诊断老年 T2DM 患者并发 AS 的曲线下面积分别为 0.850 和 0.886,灵敏度分别为 73.91% 和 82.61%,特异度分别为 89.19% 和 82.88%,并且多指标联合检测诊断效能高于 MMP2/TIMP2 比值。本次研究提示,基于 MMP2/TIMP2 比值的多指标联合检测可为老年 T2DM 患者 AS 的评估提供更为客观有效工具,有助于临床医师早期识别高危人群以进行个体化干预,从而最终达到降低 AS 发生率的目的。

综上所述,老年 T2DM 患者血清 MMP2、TIMP2 表达异常,MMP2/TIMP2 比值升高是老年 T2DM 患者并发 AS 的独立危险因素,并且基于 MMP2/TIMP2 比值的多指标联合检测对老年 T2DM 患者并发 AS 具有较高的辅助诊断价值。但本研究尚存在一些局限性:首先,本研究为单中心小样本研究,结果的推广尚需外部验证;其次,本研究是横断面设计,因此不能明确 MMP2/TIMP2 比值与老年 T2DM 患者并发 AS 之间的因果关

系;此外,可能存在本研究中未评估的其他混杂因素。因此, MMP2/TIMP2 比值与老年 T2DM 患者并发 AS 的关系有待后期多中心、大样本的前瞻性研究进一步证实。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [2] GIRALDO-GRUESO M, ECHEVERRI D. From endothelial dysfunction to arterial stiffness in diabetes mellitus[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(3): 230-237.
- [3] TSENG P W, HOU J S, WU D A, et al. High serum adipocyte fatty acid binding protein concentration linked with increased aortic arterial stiffness in patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495(1):35-39.
- [4] 翟斐, 张新秀. 2 型糖尿病患者血尿酸及同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 2019, 40(11):1249-1251.
- [5] CARRICK-RANSON G, SPINALE F G, BHELLA P S, et al. Plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs and aging and lifelong exercise adaptations in ventricular and arterial stiffness[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 123(1):36-44.
- [6] IANNARELLI N J, MACNEIL A J, DEMPSTER K S, et al. Serum MMP-3 and its association with central arterial stiffness among young adults is moderated by smoking and BMI[J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(11):e14920.
- [7] WANG D, HAN Y, XU X, et al. Matrix metalloproteinase (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-2) in patients with inguinal hernias[J]. *World J Surg*, 2020, 44(11):3679-3686.
- [8] CHEN G, GE D, ZHU B, et al. Upregulation of matrix metalloproteinase 9(MMP9)/tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP1) and MMP2/TIMP2 ratios may be involved in lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4):300060520919592.
- [9] MOONI, JINK, KIMH, et al. Association of arterial stiffness with aortic calcification and tortuosity[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(33): e16802.
- [10] KUPCOVA V, MURIN J, WIMMEROVA S, et al. Obesity, elevated levels of fasting plasma glucose and type 2 diabetes are associated with aortic stiffness[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2023, 124(6):407-416.
- [11] CHIRINOS J A. Large artery stiffness and new-onset diabetes[J]. *Circ Res*, 2020, 127(12):1499-1501.
- [12] SU I M, WU D A, LEE C J, et al. Serum cystatin C is independently associated with aortic arterial stiffness in patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480(1): 114-118.
- [13] SHEN J, SONG J B, FAN J, et al. Distribution and dynamic changes in matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and collagen in an in stent restenosis process[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021, 61(4):648-655.
- [14] 王芳, 韦迎娜, 尹涛源. sST2 MMP-2 MMP-9 与急性心肌梗死并发心力衰竭患者预后的相关性[J]. 2020, 41(7): 755-759.
- [15] COSTANZO L, SOTO B, MEIER R, et al. The biology and function of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 in the lungs [J]. *Pulm Med*, 2022, 2022(1):3632764.
- [16] GLUBA-BRZÓZKA A, MICHALSKA-KASICZAK M, FRANCZYK B, et al. Markers of increased atherosclerotic risk in patients with chronic kidney disease: a preliminary study[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1):22.
- [17] KOSTOV K, BLAZHEV A. Use of glycated hemoglobin(A1c) as a biomarker for vascular risk in type 2 diabetes: its relationship with matrix metalloproteinases-2, -9 and the metabolism of collagen IV and elastin[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2020, 56(5):231.
- [18] KHANAFER K, GHOSH A, VAFAI K. Correlation between MMP and TIMP levels and elastic moduli of ascending thoracic aortic aneurysms[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019, 20(4):324-327.
- [19] STABOULI S, KOTSIS V, MALIACHOVA O, et al. Matrix metalloproteinase -2, -9 and arterial stiffness in children and adolescents: the role of chronic kidney disease, diabetes, and hypertension[J]. *Int J Cardiol Hypertens*, 2020, 4(1): 100025.
- [20] LUO S, ZHAO Y, ZHU S, et al. Flavonifractor plautii protects against elevated arterial stiffness[J]. *Circ Res*, 2023, 132(2):167-181.
- [21] KHANAFER K, GHOSH A, VAFAI K. Correlation between MMP and TIMP levels and elastic moduli of ascending thoracic aortic aneurysms[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019, 20(4):324-327.

(2023-06-12 收稿)  
(本文编校: 崔月婷, 张迪)