

NỒNG ĐỘ MATRIX METALLOPROTEINASE-9 TRONG HUYẾT THANH BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP Ở VIỆT NAM

Đỗ Hữu Chí¹, Nguyễn Thị Minh Phương¹, Bùi Thị Huyền¹, Nguyễn Tiến Dũng¹, Phạm Đình Minh¹, Đỗ Doãn Lợi², Nguyễn Thúy Huyền³, Nguyễn Bích Nhi¹, Phan Văn Chí¹, Lê Thị Bích Thảo^{1, ✉}

¹Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Viện Tim mạch quốc gia, Bệnh viện Bạch Mai, Bộ Y tế

³Học viện Quân y, Bộ Quốc Phòng

✉Người chịu trách nhiệm liên lạc. E-mail: lethao@ibt.ac.vn

Ngày nhận bài: 06.10.2016

Ngày nhận đăng: 20.3.2017

TÓM TẮT

Hội chứng mạch vành cấp (HCMVC) là một trong những nguyên nhân hàng đầu về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong trên thế giới trong đó có Việt Nam. HCMVC được phân loại thành 2 nhóm HCMVC không có đoạn ST chênh lên (segment-elevation, ST) (Non-ST-elevation ACS, NSTEMI) và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (segment elevation myocardial infarction, STEMI), mà bị gây ra do sự phá vỡ hay xói mòn của các mảng bám xơ vữa. Matrix Metalloproteinases (MMPs), một họ các enzyme giữ chức năng quan trọng trong việc phân hủy chất nền ngoại bào và phá vỡ lớp màng cơ bản. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) là một thành viên trong số MMPs được phát hiện trong các mảng xơ vữa động mạch và đóng vai trò quan trọng trong việc phá vỡ các mảng xơ vữa dễ bị tổn thương. Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định nồng độ MMP-9 huyết thanh của 205 bệnh nhân HCMVC (bao gồm 103 bệnh nhân NSTEMI và 102 bệnh nhân STEMI) và 101 người tham gia tình nguyện bằng phương pháp sandwich ELISA. Kết quả phân tích cho thấy nồng độ MMP-9 ở hai nhóm bệnh NSTEMI và STEMI đều cao hơn đáng kể so với đối chứng (trung bình là $208,59 \pm 100,47$ ng/mL, $189,98 \pm 112,81$ ng/mL so với $168,50 \pm 79,52$ ng/mL, $P=0,014$). Tuy nhiên, phân tích hồi quy logistic cho thấy chỉ có ở nhóm NSTEMI thì sự khác biệt mới có ý nghĩa ($OR= 1,0048$, $CI 95\%= 1,000-1,009$; $P= 0,018$). Kết quả phân tích hồi quy logistic với nhiều biến với các nguy cơ rủi ro khác của HCMVC cho thấy MMP-9 có sự tương tác với lượng Glucose và các chất béo như Cholesterol và Triglyceride. Kết luận: nồng độ MMP-9 trong huyết thanh có mối liên quan đến hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên và có thể là một marker tiềm năng cho chẩn đoán HCMVC ở người Việt Nam.

Từ khóa: Elisa, huyết thanh người, hội chứng mạch vành cấp, matrix metalloproteinase-9, phân tích hồi quy logistic

MỞ ĐẦU

Hội chứng mạch vành cấp (Acute coronary syndromes, ACS) là một trong các bệnh về tim mạch, gây tử vong hàng đầu trên thế giới cũng như ở Việt Nam, để lại nhiều hậu quả về kinh tế và xã hội (Opstad *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2011; Zhi *et al.*, 2010; Nguyễn Thị Hồng Huệ, 2013). Một số nguyên nhân được cho là có liên quan đến căn bệnh này như do rối loạn chuyển hoá lipid máu, tăng huyết áp, béo phì, tiểu đường, tuổi cao, do di truyền hay do lối sống ít vận động và bị nhiễm khói thuốc lá (Anderson *et al.*, 1991; Kannel, 1985). HCMVC được phân loại thành 2 nhóm chính dựa trên hình ảnh điện tâm đồ bao gồm nhồi máu cơ tim (NSTEMI) có đoạn ST chênh lên và nhóm thứ hai là HCMVC

không có ST chênh lên. Nhóm hai bao gồm cả đau thắt ngực không ổn định và NSTEMI không có đoạn ST chênh lên. Chẩn đoán và kiểm soát bệnh HCMVC đã có những tiến bộ đáng kể qua hơn một thập kỷ qua. Các marker sinh học đóng một vai trò quan trọng trong chẩn đoán HCMVC đặc biệt nhóm bệnh thứ hai. Từ những năm 50 cho đến nay, đã có rất nhiều dấu ấn tim khác nhau được sử dụng để chẩn đoán căn bệnh này như Cardiac troponin I và T, Creatinine Kinase-MB, Myoglobin, BNP, hs-CRP, Myeloperoxidase. Tuy nhiên, tìm kiếm marker sinh học để có thể đưa ra dự đoán sớm, phân tầng nguy cơ, lựa chọn các phương pháp điều trị, kiểm soát tiến triển của bệnh vẫn cần được làm sáng tỏ.

Các Matrix Metalloproteinase (MMPs) là một

họ các enzyme giữ chức năng quan trọng trong việc phân hủy chất nền ngoại bào, phá vỡ lớp màng cơ bản và được biểu hiện trong các mảng bám xơ vữa động mạch. HCMVC bị gây ra do sự sản sinh và sự kích hoạt của các MMP đã làm phá vỡ các đầu sợi mảng bám xơ vữa và sau đó gây ra sự nghẽn mạch máu. Trong số các MMP, MMP-9 (EC 3.4.24.35) còn có các tên gọi khác là collagenase type IV 92 kDa, gelatinase 92 kDa hay gelatinase B và đã được phát hiện có nhiều ở các mảng bám xơ vữa và tham gia vào việc phá vỡ mảng bám. Nồng độ của MMP-9 tăng lên đã được chứng minh có liên quan với chứng xơ vữa động mạch vành sớm, một số bệnh về mạch vành và bệnh mạch vành với tiểu đường týp 2 (Derosa *et al.*, 2007). Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa nồng độ MMP-9 và bệnh mạch vành đã được nghiên cứu trên các tộc người khác nhau như người da trắng ở Châu Âu, Người Nhật, Hàn Quốc, Iran và người Trung Quốc (Hamed and Fattah, 2015; Popović *et al.* 2015; Zayani *et al.*, 2013; Kobayashi *et al.*, 2011; Derosa *et al.*, 2007; Tanindi *et al.*, 2011; Nurkic *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2007; Fukuda *et al.*, 2006, Zhang *et al.*, 1999). Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu xác định nồng độ MMP-9 trong huyết thanh bệnh nhân Việt Nam mắc HCMVC và người bình thường; đồng thời đánh giá mối tương quan giữa nồng độ MMP-9 với các yếu tố rủi ro khác của HCMVC nhằm tìm hiểu khả năng ứng dụng MMP-9 như là marker tiềm năng cho chẩn đoán căn bệnh này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Nhóm bệnh mạch vành cấp gồm có 103 bệnh nhân mắc NSTE-ACS và 102 bệnh nhân mắc STEMI đã được chẩn đoán và đang được chữa trị tại Viện Tim mạch quốc gia, Bệnh viện Bạch Mai tại thời điểm lấy mẫu (từ năm 2014 đến 2016). Các mẫu bệnh không mắc các bệnh truyền nhiễm, rối loạn chuyển hóa, nhiễm trùng, được khẳng định bệnh HCMVC và phân loại thông qua các xét nghiệm: (i) Các chỉ tiêu hóa sinh huyết thanh (Glucose huyết, Cholesterol toàn phần, Triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, Creatinine máu, Troponin, CK-MB, BNP); (ii) Các chỉ tiêu huyết áp, điện tâm đồ 12 chuyển đạo (the standard 12 lead ECG), siêu âm tim, chụp X quang tim phổi và chụp mạch vành. Mỗi mẫu đều

có phiếu khai lấy mẫu ghi đầy đủ các thông tin về người tình nguyện cung cấp mẫu. Nhóm chứng gồm 101 người khỏe mạnh bình thường có tất cả các chỉ số xét nghiệm hóa sinh ở mức bình thường, không có tiền sử gia đình mắc các bệnh cao huyết áp, tim mạch và tiểu đường.

Vật liệu

Năm ml máu ngoại vi của mỗi người tham gia nghiên cứu được rút ra, để đông trong 3 h ở nhiệt độ phòng rồi li tâm ở 6000 vòng/phút trong 15 phút. Huyết thanh được chất (tách) ra dạng dịch trong không lẫn hồng cầu, chia nhỏ mẫu với lượng 60-100 μ l/ống và bảo quản ở -80°C .

Phương pháp

Hàm lượng MMP-9 trong huyết thanh các mẫu được đo bằng kỹ thuật ELISA sandwich (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) sử dụng bộ kit Human MMP-9 ELISA Pair Set (Sino Biological Inc., Beijing, China) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Mỗi mẫu thí nghiệm được lặp lại 3 lần. Dữ liệu định lượng được mô tả bằng các giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị. Phân phối T student được sử dụng để so sánh các thông số giữa 2 nhóm. So sánh tương quan giữa hai biến bằng phương pháp chi bình phương (Chi square test, χ^2). Để xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của MMP9 theo từng điểm cắt chúng tôi phân tích bằng đường cong ROC (receiver operation characteristics) và khu vực dưới đường cong (area under curve, AUC) thể hiện độ chính xác chung của xét nghiệm. Đánh giá nguy cơ rủi ro của MMP-9 đối với HCMVC đã được phân tích bằng giá trị OR (odds ratio) và khoảng tin cậy 95% (CI 95%) bằng phương pháp hồi quy logistic một biến hay nhiều biến. Các khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

KẾT QUẢ

Đặc điểm của mẫu

Đặc điểm lâm sàng của các mẫu bệnh và mẫu đối chứng được thể hiện ở bảng 1. Kết quả cho thấy chỉ có HDL-C ở nhóm bệnh là thấp hơn ở nhóm đối chứng, còn lại tất cả các thông số khác như tuổi, glucose đường huyết, cholesterol tổng số, creatinine, troponin, CK-MB và BNP cao hơn đáng kể trong nhóm bệnh HCMVC so với nhóm đối chứng. Tất cả sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$. HDL-C được xem là một

loại Cholesterol tốt, giúp cơ thể dọn dẹp bớt chất béo trong máu ra cơ thể nhờ gan. Lượng HDL cao sẽ giúp giảm nguy cơ bệnh tim mạch cao hơn. Trong nghiên cứu này, HDL-C ở cả hai nhóm bệnh thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng cũng là các chỉ số tham khảo để chẩn đoán cho bệnh liên quan đến mạch máu. Đặc biệt có ba chỉ số troponin, CK-MB và BNP ở mẫu bệnh nhồi

máu cơ tim có ST chênh lên cao hơn từ 2 hoặc 3 lần trở lên so với đối chứng (bảng 1). So sánh chi tiết giữa hai nhóm bệnh HCMVC cho thấy ở nhóm NSTEMACS các chỉ số đều thấp hơn so với nhóm STEMI bao gồm cả tuổi. Đặc biệt có những chỉ số cao hơn rất nhiều lần ở nhóm NSTEMACS như Troponin, CK-MB và BNP (gần 10 lần hay nhiều hơn) (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của các nhóm nghiên cứu.

Biến số	Đối chứng	HCMVC		Giá trị P
		NSTEMACS	STEMI	
Cỡ mẫu nghiên cứu	101	103	102	
Giới tính, Nam/Nữ (n, %)	37/64	60/43	70/32	
Tuổi (năm), ± SD	50 ± 16	59 ± 8	59 ± 9	<0,001
Tuổi (năm), trung vị (IQR)	54	63	60	
Glucose, mmol/L	5,5 ± 2,1	7,1 ± 3,9	8,4 ± 8,0	0,005
Total Cholesterol, mmol/L	5,0 ± 3,4	5,2 ± 1,6	5,3 ± 2,4	0,021
Triglyceride, mmol/L	2,2 ± 3,5	3,1 ± 2,4	2,7 ± 1,8	0,015
HDL-C, mmol/L	1,2 ± 0,6	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,004
LDL-C, mmol/L	2,8 ± 0,7	3,1 ± 1,6	3,2 ± 1,4	0,029
Creatinine, µmol/L	80,9 ± 23,1	95,1 ± 28,54	106,2 ± 49,7	0,004
Troponin, ng/L	0,009 ± 0,021	0,042 ± 0,041	3,77 ± 3,16	<0,001
CK-MB, U/L	18,52 ± 5,85	29,28 ± 15,85	235,45 ± 711,53	0,007
BNP, pmol/L	28,87 ± 42,19	60,21 ± 40,86	421,33 ± 468,14	<0,001

Chú thích: Biến liên tục được tính theo giá trị trung bình độ lệch chuẩn (Standard Deviation, ± SD) và so sánh bằng 1-way ANOVA (analysis of variance); NSTEMACS, non-ST elevation ACS: nhóm bệnh nhân HCMVC có ST không chênh lên trên điện tâm đồ; STEMI, acute ST-elevation myocardial infarction: nhóm bệnh nhân HCMVC có ST chênh lên trên điện tâm đồ; HDL-C: Cholesterol tỷ trọng cao (high density lipoprotein-cholesterol); LDL-C: Cholesterol tỷ trọng thấp (low density lipoprotein-cholesterol); CK-MB, Creatinine Kinase-MB; BNP, B-type natriuretic peptide.

Bảng 2. Tỷ lệ rủi ro của MMP-9 huyết thanh với các cá thể mắc HCMVC.

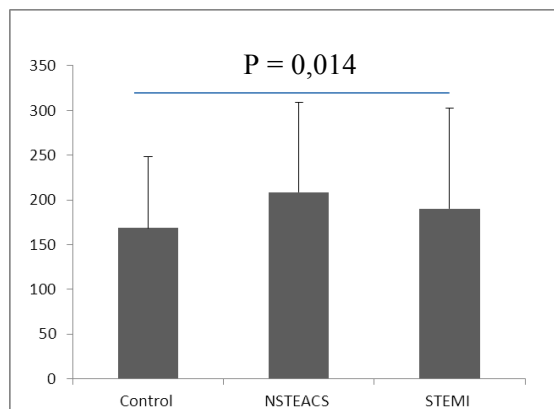
Đối tượng	Giá trị TB ± SD	OR	CI 95%	P
NSTEM-ASC	208,59 ± 100,47	1,004863	1,000905 - 1,009071	0,0186
STEMI	189,98 ± 112,81	1,00225	0,9986512 - 1,0060079	0,227
Đối Chứng	168,50 ± 79,52	1 (tham chiếu)		

Bảng 3. Phân tích hồi qui logistic đa biến tương tác giữa nồng độ MMP-9 và các yếu tố rủi ro của HCMVC.

Thông số	OR	95% CI	P
Mức độ MMP-9	1,125	1,042 - 1,220	0,045
Glucose	1,322	1,101 - 1,686	0,01
Total Cholesterol	1,105	1,007 - 1,211	0,046
Triglyceride	1,092	1,009 - 1,173	0,05

Nồng độ MMP-9 huyết thanh của các nhóm bệnh HCMVC và nhóm đối chứng bình thường

Nồng độ MMP-9 trong huyết thanh của hai nhóm bệnh nhân HCMVC và nhóm đối chứng được thể hiện trong bảng 2 và hình 1. Kết quả cho thấy ở nhóm bệnh NSTE-ASC có giá trị MMP-9 cao nhất ($208,59 \pm 100,47$ ng/mL), tiếp đến là nhóm bệnh STEMI ($189,98 \pm 112,81$ ng/mL) và thấp hơn cả là nhóm đối chứng ($168,50 \pm 79,52$ ng/mL). Sự khác biệt giữa 3 nhóm là có ý nghĩa thống kê với giá trị $P = 0,014$. Điều đó cho thấy ở các bệnh nhân mắc HCMVC nồng độ MMP-9 đã tăng lên so với người bình thường không mắc bệnh. Kết quả phân tích hồi qui logistic cho thấy chỉ các cá thể trong nhóm NSTE-ACS có nguy cơ xảy ra hơn 1,004 lần ($P = 0,018$) so với người bình thường (bảng 2). Từ kết quả này cho thấy chỉ có nhóm NSTE-ACS có sự khác biệt về MMP-9 so với đối chứng còn nhóm STEMI thì không có sự khác biệt ($p = 0,227$). Tính toán bằng đường cong ROC cho thấy ngưỡng chẩn đoán (cut off) của NSTE-ASC và STEMI lần lượt là 171 ng/mL (độ nhạy 68% và độ đặc hiệu 60%) và 150 ng/mL (độ nhạy 54% và độ đặc hiệu 60%). Tuy nhiên vùng dưới đường cong (AUC) của NSTEASC là 0,7231 còn của STEMI là 0,6291, đều không đạt giá trị tốt để có thể đưa ra được ngưỡng chẩn đoán có giá trị (AUC được chấp nhận khi $> 80\%$).



Hình 1. Nồng độ MMP-9 trong huyết thanh giữa nhóm đối chứng và các nhóm bệnh NSTE-ASC và STEMI

Để xác định liệu nồng độ MMP-9 trong huyết thanh có liên quan độc lập đến bệnh mạch vành cấp hay không, chúng tôi đã tiến hành phân tích hồi qui logistic nhiều biến với MMP-9 và các yếu tố rủi ro khác của HCMVC. Kết quả được trình bày trong bảng 3 cho thấy mức độ MMP-9 huyết thanh cũng có sự tương tác với

các yếu tố nguy cơ khác như hàm lượng glucose, các chất béo như Cholesterol và Triglyceride. Trong sự tác động lẫn nhau, MMP-9 có nguy cơ cao hơn 1,125 lần ($P = 0,045$), Glucose cao hơn 1,322 lần ($P = 0,01$), total Cholesterol cao hơn 1,105 lần ($P = 0,046$) và Triglyceride cao hơn 1,092 ($P = 0,05$).

THẢO LUẬN

MMP-9 là protein có hoạt tính enzyme, tham gia vào một số quá trình sinh học cơ bản như sinh trưởng tế bào, hình thành mạch, tái tạo vết thương, phân giải chất nền ngoại bào, gây chết tế bào theo chương trình, và một số bệnh lý điển hình như viêm cấp tính, bệnh tăng sinh, đái tháo đường, rối loạn thần kinh, ung thư và tim mạch. Trong hai thập kỷ qua, MMP-9 đã được quan tâm nghiên cứu ngày càng nhiều nhằm hiểu rõ một cách đầy đủ về cơ chế điều hòa phiên mã và hoạt động của gen, mối liên hệ giữa cấu trúc và chức năng cũng như nguồn gốc sản sinh MMP-9 từ các loại tế bào trong từng giai đoạn khác nhau. Từ đó sẽ làm sáng tỏ giá trị tiên lượng của MMP-9 trong lĩnh vực chẩn đoán.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi quan tâm đến nồng độ MMP-9 trong huyết thanh với mục đích tìm hiểu sự thay đổi về mức độ protein này được biểu hiện trong các trạng thái của bệnh HCMVC đã được phân loại theo các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Với tiêu chuẩn phân loại hiện nay trên thế giới và Việt Nam dựa vào các chỉ số protein tim, hình ảnh điện tâm đồ, siêu âm tim và cuối cùng là chụp động mạch vành, HCMVC được phân loại thành NSTE-ACS và STEMI. Từ những dữ liệu phân tích của chúng tôi cho thấy rằng nồng độ MMP-9 trong huyết thanh bệnh nhân HCMVC bao gồm NSTE-ACS và STEMI đều cao hơn đáng kể so với nhóm người bình thường khỏe mạnh. Kết quả này có độ tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới ở các tộc người khác nhau (Hamed, Fattah, 2015; Popović *et al.* 2015; Zayani *et al.*, 2013; Kobayashi *et al.*, 2011; Derosa *et al.*, 2007; Tanindi *et al.*, 2011; Nurkic *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2007; Fukuda *et al.*, 2006) mặc dù các mức độ đo được là khác nhau. Rất nhiều các bằng chứng đã chứng minh nồng độ của MMP-9 cao có liên quan đến các quá trình gây ra xơ vữa thành mạch và dẫn đến nhồi máu cơ tim. Blankenberg *et al.* (2003) đã phát hiện sự tăng cao nồng độ MMP-9 trong huyết thanh tương quan với nồng độ C-reactive protein, interleukin-6, fibrinogen và tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân xơ vữa động mạch. Những phát hiện này cho thấy tác động bất lợi khi MMP-9 được biểu hiện quá mức đối với sự tiến

triển xơ vữa. Đặc biệt các tác giả đã gợi ý vai trò của MMP-9 như một marker tiên lượng bệnh về tim mạch ở giai đoạn cấp tính (Blankenberg *et al.*, 2003). Nhồi máu cơ tim là một thuật ngữ y học để chỉ tình trạng hoại tử một phần cơ tim do giảm sút đáng kể lượng máu cung cấp dẫn đến các mô bị tổn thương không có khả năng tự phục hồi (Yabluchanskiy *et al.*, 2013). Theo dõi nồng độ của MMP-9 giữ một vai trò quan trọng trong giai đoạn đầu NMCT cấp và suy tim ở những bệnh nhân có dấu hiệu đau thắt ngực không ổn định (Jong *et al.*, 2006). Nồng độ MMP-9 tăng mạnh trong vài phút sau cơn nhồi máu và vẫn duy trì đà tăng trong tuần đầu tiên ở nhiều mô hình động vật (Etoh *et al.*, 2001). Xơ vữa động mạch và nghẽn mạch được xác định có liên quan chặt chẽ với quá trình tái tạo chất nền ngoại bào và tăng sinh nhanh chóng ở các tế bào cơ trơn. Vì vậy, mối liên hệ giữa các enzyme tái tạo chất nền như MMPs (đặc biệt là gelatinase) và chứng xơ vữa động mạch đã được chỉ rõ (Whatling *et al.*, 2004). Ngoài ra, nồng độ MMP-9 cao trong máu được xác định có tương quan với các chấn thương não ở bệnh nhân đột quỵ (Rosell *et al.*, 2005).

So sánh nồng độ MMP-9 trong huyết thanh đo được trong các bệnh nhân HCMVC của Việt Nam với nhóm người bệnh da trắng trong nghiên cứu của Derosa và đồng tác giả khá tương đồng (Derosa *et al.*, 2007). Nồng độ MMP-9 của nhóm tác giả này có giá trị trung bình là 196,2 ng/mL trong khi nghiên cứu của chúng tôi là 208,59 ng/ml và 189,98 ng/mL tương ứng với nhóm NSTEMI và STEMI. Nhóm tác giả Wu *et al.* (2010) cũng đo được nồng độ MMP-9 trong huyết thanh của các bệnh nhân Trung Quốc mắc bệnh tim mạch chung là 144 ng/mL. Tuy nhiên, nhóm Fukuda và đồng tác giả (2006) thì đo được MMP-9 huyết thanh của bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp cao hơn là 328,7 ng/mL còn trong công bố của Hamed và Fattah (2015) thì nồng độ rất thấp là 4 ng/mL. Sự chênh lệch lớn về nồng độ có thể do sử dụng các bộ kit và kỹ thuật Elisa khác nhau nên ngưỡng phát hiện khác nhau. Ngoài ra, một số nhóm tác giả khác thì xác định nồng độ MMP-9 trong huyết tương và kết quả cũng cho thấy ở trong các mẫu bệnh HCMVC có mức độ cao hơn so với nhóm người bình thường (Kobayashi *et al.*, 2011, Ghaderian *et al.*, 2010). Nồng độ MMP-9 cũng là nguy cơ có sự ảnh hưởng liên quan đến nồng độ đường và các chất béo cao trong máu như trong kết quả phân tích sự tương quan giữa các chỉ số rủi ro của HCMVC trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này cũng đã được nhiều tác giả trên thế giới đã đề cập và khuyến cáo với những bệnh nhân có tiền sử

huyết áp cao, rối loạn chuyển hóa lipid hay tiểu đường sẽ có nguy cơ mắc HCMVC nói riêng hay các bệnh về tim mạch nói chung.

Mặc dù trong nghiên cứu này, chúng tôi không thể chỉ ra được nồng độ MMP-9 trong huyết thanh như tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán hay tiên lượng của bệnh HCMVC nhưng với các kết quả thu được của nghiên cứu cũng chỉ cho thấy mức độ liên quan của MMP-9 và sự tác động phối hợp với các yếu tố rủi ro của bệnh HCMVC. Nghiên cứu này rất cần được tiến hành thêm với cỡ mẫu lớn hơn và mẫu được thu thập ở nhiều nơi sẽ có thể cung cấp được giá trị chẩn đoán tốt của MMP-9 trong bệnh HCMVC.

KẾT LUẬN

MMP-9 trong huyết thanh có mối liên quan đến hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên và một nhân tố rủi ro độc lập của bệnh HCMVC. Do đó, chúng tôi gợi ý rằng MMP-9 có thể là một marker sinh học tiềm năng để dự đoán HCMVC.

Lời cảm ơn: Công trình này được hoàn thành với sự hỗ trợ về kinh phí của đề tài cấp Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (2014-2016): "Nghiên cứu đa hình gen/protein matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) và đánh giá khả năng ứng dụng trong chẩn đoán sớm hội chứng nghẽn động mạch vành cấp (ACS)".

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB (1991) An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 83: 356-362.
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, Meyer J, Cambien F, Tiret L (2003) Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 107:1579-1585.
- Derosa G, D'Angelo A, Scalise F, Avanzini MA, Tinelli C, Peros E, Fogari E, Cicero AF (2007) Comparison between metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndrome. *Heart Vessels* 22: 361-370.
- Etoh T, Joffs C, Deschamps AM, Davis J, Dowdy K, Hendrick J, Baicu S, Mukherjee R, Manhaini M, Spinale FG (2001) Myocardial and interstitial matrix metalloproteinase activity after acute myocardial infarction in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 28: H987-H994.
- Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kusuyama T,

- Yamashita H, Ehara S, Nakamura Y, Kawarabayashi T, Iida H, Yoshiyama M, Yoshikawa J (2006) Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 97(2): 175-180.
- Ghaderian SM, Akbarzadeh Najar R, Tabatabaei Panah AS (2010) Genetic polymorphisms and plasma levels of matrix metalloproteinases and their relationships with developing acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 21: 330-5.
- Hamed GM, Fattah MF (2015) Clinical Relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 21(8): 705-11.
- Jong GP, Ma T, Chou P, Chang MH, Wu CH, Lis PC, Lee SD, Liu JY, Kuo WW, Huang CY (2006) Serum MMP-9 activity as a diagnosing marker for the developing heart failure of post MI patients. *Chinese J Physiol* 49:104-109.
- Kannel WB (1985) Lipids, diabetes, and coronary heart disease : insights from the Framingham study. *Am Heart J* 110(5): 1100-1107.
- Kim PJ, Chang K, Koh YS, Seung KB, Baek SH, Shin WS, Lim SH, Kim JH, Hong SJ, Choi KB (2005) Functional Polymorphism in the Promoter Region of Matrix Metalloproteinase-9 is Strongly Associated with Acute Myocardial Infarction. *Korean Circ J* 35(2): 192-196.
- Kobayashi N, Hata N, Kume N, Yokoyama S, Shinada T, Tomita K, Kitamura M, Shirakabe A, Inami T, Yamamoto M, Seino Y, Mizuno K (2011) Matrix metalloproteinase-9 for the earliest stage acute coronary syndrome. *Circ J* 75(12): 2853-61.
- Nguyễn Thị Hồng Huệ (2013) Nghiên cứu giá trị NT-PRO-BNP trong nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên. *Tạp chí Y dược lâm sàng* Số 108, trang 21.
- Nurkic J, Ljuca F, Nurkic M, Jahic E, Jahic M (2010) Biomarkers of plaque instability in acute coronary syndrome patients. *Med Arh* 64(2): 103-106.
- Opstad TB, Pettersen AA, Weiss TW, Akra S, Øvstebø R, Arnesen H, Seljeflot I (2012) Genetic variation, gene-expression and circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 413:113-20.
- Popović S, Canović F, Ilić M, Rafajlovski S, Dimitrijević-Srećović V, Matanović D, Vujović S, Djordjević P, Gostiljac D (2015) Matrix metalloproteinase-9 index as a possible parameter for predicting acute coronary syndrome in diabetics. *Vojnosanit Pregl* 72(5): 421-6.
- Rosell A, Alvarez-Sabín J, Arenillas JF, Rovira A, Delgado P, Fernández-Cadenas I, Penalba A, Molina CA, Montaner J (2005) A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation between MMP-9 and MMP-13 with diffusion-weighted image lesion increase in human stroke. *Stroke* 36(7): 1415-20.
- Tanindi A, Sahinarslan A, Elbeg S, Cemri M (2011) Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and risk factors, clinical presentation, extent and severity of atherosclerotic coronary artery disease. *Open Cardiovasc Med J* 5(1): 110-116.
- Wang L, Ma YT, Xie X, Yang YN, Fu ZY, Li XM, Liu F, Huang Y, Ma X, Chen BD, Yuan S, Sun MH, Peng X, Wang BZ (2012) Interaction between MMP-9 gene polymorphisms and smoking in relation to myocardial infarction in a Uighur population. *Clin Appl Thromb Hemost* 18(1): 72-8.
- Whatling C, McPheat W, Hurt-Camejo E (2004) Matrix management : assigning different roles for MMP-2 and MMP-9 in vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:10-11.
- Wu S, Hsu LA, Teng MS, Lin JF, Chang HH, Chang PY, Hu CF, Ko YL (2010) Association of matrix metalloproteinase 9 genotypes and cardiovascular disease risk factors with serum matrix metalloproteinase 9 concentrations in Taiwanese individuals. *Clin Chem Lab Med* 48(4): 543-9.
- Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML (2013) Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda)* 28(6): 391-403.
- Zayani Y, Allal-Elasmi M, Jacob MP, Zidi W, Zaroui A, Feki M, Mourali S, Mechmech R, Kaabachi N (2013) Peripheral blood levels of matrix and inflammatory mediators are elevated in Tunisian patients with acute coronary syndromes. *Clin Lab* 59(1-2):169-75.
- Zhang B, Ye S, Herrmann SM, Eriksson P, de Maat M, Evans A, Arveiler D, Luc G, Cambien F, Hamsten A, Watkins H, Henney AM (1999) Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 99(14): 1788-94.
- Zhi H, Wang H, Ren L, Shi Z, Peng H, Cui L, Ma G, Ye X, Feng Y, Shen C, Zhai X, Zhang C, Zen K, Liu N (2010) Functional polymorphisms of matrix metalloproteinase-9 and risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Mol Biol Rep* 37(1): 13-20.

LEVEL OF SERUM MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN VIETNAM

Do Huu Chi¹, Nguyen Thi Minh Phuong¹, Bui Thi Huyen¹, Nguyen Tien Dung¹, Pham Dinh Minh¹, Do Doan Loi², Nguyen Thuy Huyen³, Nguyen Bich Nhi¹, Phan Van Chi¹, Le Thi Bich Thao¹

¹*Institute of Biotechnology, Vietnam Academy of Science and Technology*

²*Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital, Ministry of Health*

³*Vietnam Military Medical University, Ministry of Defence*

SUMMARY

Acute Coronary Syndrome (ACS) is one of the foremost causes of mortality and morbidity worldwide as well as Vietnam. ACS was evoked by rupture or erosion of atherosclerotic plaques that was divided into Non-ST-segment elevation Acute Coronary Syndrome (NSTEMI) and ST-segment elevation myocardial infarction groups (STEMI). The matrix metalloproteinase (MMPs) is an enzyme family with functioning in the degradation of extracellular matrix and disruption of basement membranes. Of the MMPs, MMP-9 is expressed in the atherosclerotic plaques and plays a key role in the rupture of vulnerable atherosclerotic plaques. In this work, we measured the serum MMP-9 level in 205 patients with acute coronary syndrome (including 103 of NSTEMI-ACS and 102 of STEMI patients) and 101 healthy participants by sandwich Elisa method. The results showed that the MMP-9 level was significantly higher in NSTEMI-ACS and STEMI compared to the control group (208.59 ± 100.47 ng/mL, 189.98 ± 112.81 ng/mL vs 168.50 ± 79.52 ng/mL, respectively, $P=0.014$). However, a logistic regression analysis indicated that the MMP-9 level was only significantly higher in patients with NSTEMI ACS (OR= 1.0048, CI 95%= 1.000-1.009; $P= 0.018$). The serum MMP-9 level is correlated with traditional risk factors such as glucose, Cholesterol and Triglyceride by multiple logistic regression analysis. Conclusion: Our study suggests that the serum MMP-9 level is significantly associated with the NSTEMI-ACS and is a potential marker for diagnosis of ACS in the Vietnamese patients

Keywords: *Acute coronary syndrome, ELISA, human serum, logistic regression, matrix metalloproteinase-9*