DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.09.031
820 第26卷第9期 2004年5月 第三军医大学学报 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Vol. 26, No. 9 May. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)09-0820-03

脑梗死患者血浆基质金属蛋白酶-9与微栓子形成的关系及临床意义

周冀英,彭国光,谢文卫,董为伟 (重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016)

提 要:目的 探讨脑梗死患者血浆基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平与经颅多普勒超声(TCD)微栓子检测结果的关系及其临床意义。方法 采用ELISA和EME TC 2020型TCD仪,检测50例脑梗死患者与20例正常人血浆MMP-9水平及循环中微栓子。结果 脑梗死患者血浆MMP-9水平明显高于正常人,微栓子阳性患者又显著高于阴性患者(392.97 ng/ml *vs* 202.27 ng/ml, $P<0.05$)。结论 提示血浆MMP-9参与了脑梗死的病理生理过程,血浆MMP-9水平增高,粥样斑块易碎裂脱落,或附壁血栓脱落,产生微栓子。

关键词:脑梗死;经颅多普勒;栓子;基质金属蛋白酶-9
中图法分类号:R331.2;R364.15;R743.330.2 文献标识码:A

Relationship between matrix metalloproteinase-9 activity and microemboli formation in patients with cerebral infarction and its clinical significance

ZHOU Ji-ying, PENG Guo-guang, XIE Wen-wei, DONG Wei-wei (Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relation between plasma matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels and transcranial Doppler (TCD)-detected microemboli in patients with cerebral infarction and evaluate the clinical significance. **Methods** The plasma MMP-9 levels were quantified by ELISA and the microemboli were detected with TCD in 50 stroke patients and 20 controls. **Results** The level of plasma MMP-9 was significantly higher in microembolic signal-positive patients than that in negative ones [median (392.87±210.90) ng/ml for those with emboli *versus* (202.27±153.40) ng/ml for those without, $P<0.05$]. **Conclusion** The concentration of MMP-9 is significantly higher in stroke patients, especially in microemboli-positive patients. TCD-detected microemboli and plasma MMP-9 level can be served as the clinical markers of atherosclerotic inflammation, and allow us to sift patients at high risk of stroke, to monitor disease activity, and to evaluate the therapeutic efficacy.

Key words: cerebral infarction; transcranial Doppler; embolism; matrix metalloproteinase-9

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组能降解细胞外基质的锌依赖性蛋白酶,在动脉粥样硬化形成及斑块的不稳定性改变中,MMPs起了关键的作用。病理研究表明[1~3],粥样硬化斑块MMPs表达增多,纤维成分大量降解,使斑块破溃,形成附壁血栓,并容易脱落,从而导致脑梗死等疾病发生。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)又称明胶酶B,相对分子量为92×10^3,能降解明胶、Ⅳ/Ⅴ型胶原,在脑梗死患者中,MMP-9的表达高于其它MMPs类型。

TCD微栓子检测技术是20世纪90年代发展起来的一门新技术,可以无创、实时、动态地检测循环中微栓子。有报道[4,5]粥样斑块内MMP-9表达增加的患者,栓子阳性率高。但由于粥样斑块只能依靠手术获取,不能作为临床常规检测指标,因此,我们以血浆MMP-9水平为观测参数,研究血浆MMP-9与TCD微栓子检测的关系,为临床脑梗死的诊断及治疗寻找有效、客观的评价指标。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 脑梗死组 1998年3月至1999年9月重庆医科大学附一院神经内科患者,临床诊断为颈内动脉系统脑梗死[6]。脑干、小脑及枕叶梗死,椎基底动脉系统TIA,明显的肝、肾或心功能衰竭,严重的全身感染,以及风湿性心脏病患者排除在外。共50例,男33例,女17例,平均年龄(67±9)岁,平均病程(5±4)d。其中TCD微栓子检测阳性脑梗死组23例,男15例,女8

作者简介:周冀英(1965—),女,重庆市人,博士,副教授,主要从事脑血管疾病方面的研究,发表论文15篇。电话:(023)69012704

收稿日期:2003-06-13;修回日期:2003-09-25

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

例, 平均年龄(68±9)岁; 微栓子阴性脑梗死组 27 例, 男 18 例, 女 9 例, 平均年龄(66±9)岁。

1.1.2　健康对照组　　研究对象系健康体检者, 共 20 例, 无心脑血管疾病病史, 血压、血脂及血糖均正常, 眼底及神经系统检查正常。男 16 例, 女 4 例, 平均年龄(62±10)岁。

1.2　方法

1.2.1　TCD 微栓子检测　　据文献[7, 8]所述方法, 采用 EME TC 2020 型 Pioneer Version 2.10 检测系统, 2 MHz 双深度脉冲探头。微栓子信号阈值为 5 dB[9], 检测时间 1 h。检测时操作者始终监视显示屏, 实时记录栓子信号, 并在检测结束后, 对照分析自动检测系统记录。

1.2.2　血浆 MMP-9 检测　　所有对象均清晨空腹抽取静脉血 3 ml, 肝素抗凝, 采血时间与 TCD 微栓子检测相差不超过 24 h。将血浆完全去除血小板处理, 立即以≤－20 ℃低温保存待用。采用 MMP-9 ELISA 试剂盒(R&D systems INC. 美国), 参照说明书操作。

1.2.3　血粘度异常标准　　全血粘度 1S≥14.13 和/或纤维蛋白原≥3.2 g/L 和/或血小板聚集功能≥85.6%。TCD 诊断动脉狭窄标准: 颈内动脉狭窄—峰值血流速度大于 120 cm/s, 颈内动脉/颈总动脉峰值血流速度比大于 1.8, 可有颅内侧支循环形成。大脑中动脉主干狭窄—平均血流速度大于 120 cm/s, 低频成分增加, 有涡流和血管杂音, 可有侧支循环形成。

1.3　统计学分析

采用 SAS 6.12 软件, 观测指标用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 表 1 采用例数及百分比表示, 组间比较用方差分析。

2　结果

2.1　脑梗死患者临床资料见表 1

表 1　50 例脑梗死患者临床资料

Tab 1　Clinical data of 50 stroke patients

	Microemboli positive	Microemboli negative	*P*
Case	23	27	
Average age (Year)	68±9	66±9	＞0.05
Male	15(65.22%)	18(72.63%)	＞0.05
Hypertension	17(73.91%)	13(47.37%)	＞0.05
Diabetes	7(30.43%)	8(29.47%)	＞0.05
Hyperlipemia	15(65.22%)	9(35.79%)	＜0.05
Hyperviscosity	5(21.74%)	4(13.68%)	＜0.05
Recurrent ischemia	13(56.52%)	9(32.63%)	＜0.05
Arterial stenosis	9(39.13%)	2(8.42%)	＜0.01

2.2　血浆 MMP-9 检测结果

2.2.1　血浆 MMP-9 浓度　　表 2 显示 3 组间血浆 MMP-9 浓度水平有显著性差异。

2.2.2　MMP-9 动态水平及 TCD 微栓子检测复查　　对其中 5 例微栓子阳性脑梗死患者作了随访研究, 每例采血 3 次, 每次间隔(7±4)d, 采血 24 h 内复查 TCD 微栓子检测(表 3, 4)。

表 2　3 组受试者血浆 MMP-9 浓度($\bar{x}\pm s$, ng/ml)

Tab 2　Concentration of MMP-9 in 3 group ($\bar{x}\pm s$, ng/ml)

	n	Concentration of MMP-9	*F*	*P*
Control	20	37.70±16.83 *		
Microemboli positive	23	392.87±210.90 *	28.56	0.0001
n negative	27	202.27±153.40 *		

表 3　5 例患者血浆 MMP-9 含量(ng/ml)

Tab 3　Plasma level of MMP-9 in different determination of 5 patients(ng/ml)

Case	1	2	3	4	5
Time of determination first	769.0	296.9	170.6	527.7	448.3
Time of determination second	285.3	285.3	285.3	133.2	376.9
Time of determination third	109.0	109.6	126.9	126.9	295.8

表 4　5 例患者 TCD 微栓子动态检测结果(栓子数量/h)

Tab 4　Change of TCD-detected microemboli in five patients (emboli numbers/hour)

Case	1	2	3	4	5
Time of determination first	25	3	8	40	12
Time of determination second	10	—	—	—	6
Time of determination third	0	0	0	—	2

"—": not detected

3　讨论

动脉粥样硬化斑块根据其病理组织学特征, 可分为稳定性与不稳定性两种, 不稳定性斑块易发生斑块内出血、溃疡及斑块表面小血栓形成, 是脑梗死、心肌梗死等临床疾病的高危因素。病理研究结果显示[10~12], 不稳定性斑块内炎性细胞, 如 T 淋巴细胞、巨噬细胞明显增多, 增多的炎性细胞大量分泌 MMPs, 使 MMPs 水平增高, 纤维成分降解加剧, 从而导致斑块碎裂, 或斑块表面小血栓脱落, 产生栓子。

Jander 等[4]研究颈动脉粥样斑块内 T 淋巴细胞和巨噬细胞的数量, 及其与临床症状和 TCD 微栓子检测结果的关系, 发现有大量炎性细胞浸润的斑块, 微栓子阳性率高, 易发生脑梗死等临床症状。Loftus 等[5]进一步分析斑块内 MMPs 表达水平对临床和 TCD 检测结果的影响, 发现斑块内 MMP-9 含量水平与 TCD 结果有显著性正相关。

目前已有大量研究结果可以证实[13], 斑块内 MMPs 表达增加是临床脑梗死发病的主要病理生理基础之一, 但粥样斑块只能依靠手术获取, 不能作为临床常规检测指标, 因此, 我们以血浆 MMPs 为观测参数, 研究血浆 MMP-9 与 TCD 微栓子检测结果的关系。

从本实验结果分析, 脑梗死患者的血浆 MMP-9 水平明显高于正常人, 有显著性差异, 提示血浆 MMP-9 参与了脑梗死的病理生理过程。TCD 微栓子检测阳性

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

组与阴性组比较,阳性患者的MMP-9水平又明显高于阴性组,差异有显著性。

对血浆MMPs水平与缺血性心脑血管疾病的关系,文献[12,14]报道较少。Loftus等[5]根据颈动脉内膜剥脱术时,脑梗死病程的长短,将颈动脉狭窄患者分为4组,结果提示4组患者间血浆MMP-9水平无显著性差异(文献未报道实验数据)。分析Loftus结果与本实验结果的不同,Loftus未比较患者与正常人间的血浆MMP-9水平,也未按TCD检测结果对栓子阳性与阴性患者进行分析比较,另外,Loftus实验对象中有27%是无症状性颈动脉狭窄患者。因此,可以认为Loftus的实验目的和分析方法,与本实验不同,两者结果不具有可比性。

本研究有5例微栓子阳性患者作了随访观察,由于例数较少,未作统计处理。分析血浆MMP-9水平、微栓子数量、与病程的关系,我们可以发现,随着病程延长,血浆MMP-9水平下降,微栓子数量亦减少,两者变化趋势一致。

结合本实验结果与文献,我们认为,MMP-9作为一种炎性指标,反映动脉粥样硬化的活跃状态,MMP-9水平增高,是导致斑块不稳定,易产生栓子的原因,MMP-9与TCD检测的微栓子之间存在因果关系,抑制MMPs的产生和活性应成为预防脑梗死的途径之一,血浆MMP-9水平与TCD微栓子检测可以作为临床常规监测指标。

参考文献:

[1] Rossell Ross. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s[J]. Nature, 1993, 362(6423): 801—808.

[2] Libby P. Changing concepts of atherogenesis[J]. J Intern Med, 2000, 247(3): 349—358.

[3] Libby P, Ridker P M. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice[J]. Circulation, 1999, 100(11): 148—1150.

[4] Jander S, Sitzer M, Schumann R, *et al*. Inflammation in high-grade carotid stenosis. A possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization[J]. Stroke, 1998, 29(8): 1625—1630.

[5] Loftus I, Naylor R, goodall S, *et al*. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption[J]. Stroke, 2000, 31(1): 40—47.

[6] 全国第四届脑血管病学术会议. "各类脑血管病诊断要点"[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381.

[7] International consensus group on microembolus detection. Consensus on microembolus detection by TCD[J]. Stroke, 1998, 29(3): 725—729.

[8] 周冀英, 谢 鹏, 董为伟. TCD检测脑动脉内微栓子的方法与临床意义[J]. 中华超声影像学杂志, 2000, 9(1): 61—62.

[9] 周冀英, 谢文卫, 董为伟, 等. 经颅多普勒超声微栓子检测技术中分贝阈值的选择[J]. 中华老年心脑血管疾病杂志, 1999, 1(1): 30—32.

[10] Newby A C, Libby P, van der Wal A C. Plaque instability-the real challenge for atherosclerosis research in the next decade[J]? Cardiovasc Res, 1999, 41(2): 321—322.

[11] Mach F, Schonbeck U, Sukhova G K, *et al*. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signaling[J]. Nature, 1998, 394(6689): 200—203.

[12] Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, *et al*. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in-patients with acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(2): 368—372.

[13] Napoli C. MMP inhibition and the development of cerebrovascular atherosclerosis: The road ahead[J]. Stroke, 2002, 33(12): 2864—2865.

[14] oftus I M, Naylor A R, Bell P R, *et al*. Plasma MMP-9 -a marker of carotid plaque instability[J]. Eur J Vasc Endovas Sus, 2001, 21(1): 17—21.

(编辑 薛国文)

欢迎邮购《实用科技论文英语习语表达》

该书由骆云鹏,骆询主编,香港天马图书有限公司出版发行,精平装32开本,正文681页,胶版纸印刷,定价35元。该书是一本用于英文写作专业论文的辞书,内容详实,用词新颖,例句丰富,另外书后还附有必要的附录6则,尤其适合从事医学研究的工作人员、研究生、在校医学生用英文写论文摘要,甚至全文之参阅。书中内容严格取材于几十种英美等以英语作为母语的发达国家出版的经典及现代名著、名刊,读者可通过汉语拼音,方便地查找所希望采用的名词范句,无须要求艰深的语法知识就能正确的套用英文范例,自然而迅速地构建一篇优秀而流畅的专业英文论文,免去费时费力去阅览大量的专业辞章之苦。

欲购者,请直接汇至免疫学杂志编辑部,汇款时请另加5元邮寄费(邮购5本以上免邮寄费),收款后立即寄书和收据。

地 址:重庆市沙坪坝区高滩岩免疫学杂志编辑部 邮 编:400038

联系人:金晓琳 肖 红 朱健利 电 话:(023)68752237

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net