

• 临床研究 •

急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 和同型半胱氨酸检测的临床价值

李 志¹, 刘卉萍¹, 张 谨², 徐维家¹

(1. 辽宁省大连市中心医院检验科 116033; 2. 大连医科大学检验医学院医学检验 2004 级 116044)

摘要:目的 通过对急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和同型半胱氨酸(Hcy)浓度变化的分析,探讨其在脑梗死预测、诊断及预后评估中的临床价值。方法 选取临床确诊的 62 例急性脑梗死的病例作为患者组,40 例健康体检者作为健康对照组。分别应用酶联免疫吸附法(ELISA)和循环酶法测定血清 MMP-9 和 Hcy 的浓度。根据脑血管病学术会议规定的脑梗死患者临床神经功能缺损程度评分标准(CNFDS)对脑梗死患者于入院时及入院后 3 周的状态进行评分,且患者均进行 CT 检查确诊。应用 SPSS11.5 软件包进行统计学处理。结果 急性脑梗死患者血清 MMP-9 水平明显高于健康对照组($P < 0.01$),且其水平与梗死灶体积及患者预后具有显著相关性。患者组血清 Hcy 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 急性脑梗死患者血清 MMP-9 和 Hcy 水平明显升高,且 MMP-9 的增高程度可为中枢神经系统受损程度提供信息,作为预后评估及药物治疗的重要依据。而血清 Hcy 水平是导致脑动脉粥样硬化的一个独立的危险因素,可作为预测急性脑梗死的依据。

关键词:脑梗死; 基质金属蛋白酶 9; 半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.06.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)06-0653-02

Clinical value of matrix metalloproteinase-9 and homocysteine in the patients with acute cerebral infarction

Li Zhi¹, Liu Hui ping¹, Zhang Jin², Xu Weijia¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian Liaoning 116033, China;

2. Grade 2004, Department of Clinical Laboratory Science, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China.)

Abstract: Objective To investigate the changes of serum matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) and homocysteine (Hcy) of patients with acute cerebral infarction (ACI), to evaluate clinical significance in ACI's diagnosis and prognosis. Methods 62 ACI patients and 40 normal were included in the study. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the serum MMP-9, and serum Hcy levels were detected by enzymatic cycling assay. All patients were scored by the assessment standard of the Clinical Neurological Function Deficient (CNFD) and identified by computed topography examination. Comparison analyze were performed by using a SPSS11.5 statistical package. Results The serum MMP-9 levels in ACI patients were significantly higher than the normal group ($P < 0.01$), and there was a positive correlation of MMP-9 levels with the infarction volume and prognosis. The serum Hcy levels in ACI patients were significantly higher than the normal group ($P < 0.01$). Conclusion The levels of serum MMP-9 and Hcy remarkably increased in the patients with ACI, MMP-9 increasing degree may provide information for the damage of central nervous system, it's also a main parameter of assessing the prognosis and medication. And the serum Hcy levels is a independent risk factor in inducing atherosclerotic, also as an important evidence of predicting ACI.

Key words:

近年来,急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)病程中机体释放出来的活性物质及诱发物质引起国内外学者的一致关注,其中基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)和同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与 ACI 的关系尤为密切。MMP-9 是一种促炎蛋白酶,在神经炎症时可因细胞因子等刺激而释放,使血-脑屏障通透性增高,并可能参与脑缺血后的继发性损伤。Hcy 通过多种途径损伤脑血管,破坏正常凝血机制,增加血栓形成引起脑卒中^[1]。本组通过测定分析 ACI 患者血清 MMP-9 和 Hcy 的浓度变化,探讨 MMP-9 和 Hcy 在 ACI 预测、诊断、病情监测和预后评估中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取大连市中心医院神经内二科于 2009 年 7~12 月收治的 ACI 患者 62 例,平均年龄(59.2 ± 5.45)岁,且均在发病 24 h 内入院,诊断均符合 1995 年全国第 4 届脑血管学术会议修订的脑梗死诊断标准^[2],并均在入院时和发病 3 d 进行脑 CT 检查,证实为脑梗死。梗死灶大小根据入院 3 d 后颅脑 CT 复查结果计算。根据梗死灶的位置和直径大小分为 4 种^[3]:大梗死 11 例;中梗死 22 例;小梗死 23 例;腔隙梗死 6 例。选取 40 例同期同龄健康体检者作为健康对照组,平均年龄(56.7 ± 6.21)岁。患者组与健康对照组在年龄、性别方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 预后分级标准 根据第 4 届脑血管病学术会议规定的脑梗死患者临床神经功能缺损程度评分标准(CNFDS)^[4],对脑梗死患者于入院时及入院后 3 周的状态进行评分。预后采用百分比评分法:总积分 = (入院时 CNFDS 评分 - 3 周后 CNFDS 评分) / 入院时 CNFDS 评分 $\times 100\%$ 。按总积分分为 4 级,Ⅰ级为显著进步 23 例;Ⅱ级为进步 18 例;Ⅲ级为无变化 15 例;Ⅳ级为死亡 6 例。所选脑梗死患者采用的均为常规统一的脑梗死治疗方案。

1.3 标本的采集与处理 所有患者均于发病急性期,分别抽取空腹静脉血 3 mL 于促凝管中,室温 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 8 cm,分离血清于冰箱 -70 °C 冻存待测。健康对照组采集空腹静脉血 3 mL,按同样的方法施行分离,冻存待测。标本均无溶血现象。

1.4 方法 MMP-9 试剂盒由上海森雄科技实业公司提供,瑞典 SUNRISE 酶标仪,采用 ELISA 法进行检测。Hcy 试剂由北京九强生物技术有限公司提供,采用循环酶法检测。测定步骤严格按照说明书执行。

1.5 统计学处理 运用 SPSS 11.5 统计软件包进行统计分析,所有实验数据以($\bar{x} \pm s$)的形式表示,组间比较采用 *t* 检验和皮尔逊(Pearson)相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性期和恢复期脑梗死患者 MMP-9 和 Hcy 与健康对照组比较 急性期梗死患者的血清 MMP-9 水平较恢复期明显升高($P < 0.01$), 而 Hcy 水平没有明显变化($P > 0.05$)。急性期和恢复期患者血清 MMP-9 和 Hcy 水平均较健康对照组明显升高($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 急性期和恢复期脑梗死患者 MMP-9 和 Hcy 与健康对照组结果比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数(n) | MMP-9($\mu\text{g/L}$) | Hcy($\mu\text{mol/L}$) |
|-------------|-------|--------------------------|--------------------------|
| 急性期(<24 h)组 | 62 | 357.67 \pm 105.34 | 18.42 \pm 5.46 |
| 恢复期(>7 d)组 | 56 | 257.67 \pm 132.72 | 17.73 \pm 3.14 |
| 健康对照组 | 40 | 152.14 \pm 69.86 | 10.08 \pm 1.67 |

2.2 梗死灶大小不同患者血清 MMP-9 和 Hcy 浓度变化 4 组间血清 Hcy 水平两两比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但血清 MMP-9 水平两两比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 ACI 不同大小梗死灶血清 MMP-9 和 Hcy 浓度变化($\bar{x} \pm s$)

| 病灶大小 | 例数(n) | MMP-9($\mu\text{g/L}$) | Hcy($\mu\text{mol/L}$) |
|------|-------|--------------------------|--------------------------|
| 大梗死 | 11 | 473.12 \pm 74.23 | 18.67 \pm 5.63 |
| 中梗死 | 22 | 379.35 \pm 95.54 | 18.44 \pm 6.32 |
| 小梗死 | 23 | 330.43 \pm 122.45 | 18.56 \pm 4.13 |
| 腔隙梗死 | 6 | 312.07 \pm 105.56 | 17.92 \pm 6.34 |

2.3 不同预后的脑梗死患者血清 MMP-9 和 Hcy 水平的比较 本实验中, 预后分级为 I 级和 II 级者为预后良好组, 共 41 例; 其余为预后不良组共 21 例, 其中无变化者 15 例, 死亡 6 例。比较两组患者血清 MMP-9 和 Hcy 水平, 结果显示预后良好组 MMP-9 水平明显低于预后不良组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 而 Hcy 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 不同预后的脑梗死患者血清 MMP-9 和 Hcy 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

| 预后分级 | 例数(n) | MMP-9($\mu\text{g/L}$) | Hcy($\mu\text{mol/L}$) |
|-------|-------|--------------------------|--------------------------|
| 预后良好组 | 41 | 350.68 \pm 102.23 | 16.98 \pm 2.15 |
| 预后不良组 | 21 | 485.75 \pm 153.56 | 17.32 \pm 5.21 |

3 讨论

2004 年, Fukuda 等^[5]首次通过动物实验证实缺血脑组织能够产生有活性的蛋白酶, 其能明显减小梗死体积。这表明在血-脑屏障破坏、脑水肿形成以及继发性脑出血的病理过程中, MMP-9 过度表达并破坏脑血管基底膜是关键的一环之一。在卒中早期和促炎症阶段, MMP-9 活性异常增高, 进而使血-脑屏障通透性增高, 中性粒细胞通过血管的降解、浸润至脑组织内, 晚期巨噬细胞表达 MMP-9 可能有助于巨噬细胞进入病灶内, 以促进局灶性卒中后创伤愈合或组织碎片的清除。

本研究结果显示, ACI 患者血清 MMP-9 水平明显高于健康对照组, 此外, 血清 MMP-9 水平还和梗死灶大小及患者预后情况密切相关, 表明脑梗死后, 不仅病变部位的 MMP-9 水平升高, 外周血的 MMP-9 水平也会相应的升高, 并且其升高程度与病变的大小以及患者预后有密切联系。本组认为, 发病早期 MMP-9 水平升高与多种因素有关。在有神经炎症时, 其可因细胞因子等的刺激而释放, 对多种促炎刺激发生反应^[6]。究其原因, 可能是因为梗死灶越大, 微循环受损越严重, 合成分泌的 MMP-9 越多, 血-脑屏障受损越严重, 溢入血液的 MMP-9 和炎症细胞就越多, 所引发的全身炎症反应就越强烈。

Hcy 是一种含硫基的非必需氨基酸, 体内不能合成, 人体中含量甚微。Hcy 的代谢需多种酶的参与, 这些酶的功能缺陷均可引起 Hcy 代谢紊乱而致其血浆水平升高。血液中 Hcy 的浓度增高称为高同型半胱氨酸血症。高 Hcy 通过氧自由基介导引起血管内皮损伤^[7], 促使血管平滑肌细胞增殖, 增加血小板的黏附性, 导致动脉粥样硬化^[8]。

本研究结果表明, 脑梗死组患者血清 Hcy 水平明显高于健康对照组, 结果与李保华等^[9]的研究一致, 提示 Hcy 水平的升高与脑梗死的发生有密切的相关性, 是引起心脑血管疾病发病的独立危险因素^[10]。同时, 本研究结果还显示, 血清 Hcy 水平与梗死灶大小以及患者的预后并无明显联系, 可能同 Hcy 与众多影响因素有关。因此 Hcy 并不能很好地反映脑梗死的病变程度, 对脑梗死患者的病情评价和短期预后评估也无重要临床价值。但可用来预测未来脑血管病的发生, 在未发病期间通过补充叶酸、维生素 B₆ 及维生素 B₁₂ 或许能为脑梗死的防治提供一个析的途径^[11]。

以上研究显示, MMP-9 作为一种炎性标志物, 是较为敏感的脑组织损伤的指标。虽然其对脑梗死的诊断不具有特异性, 但其血清中浓度的高低可以反映神经元的损害程度, 为判断 ACI 后中枢神经系统的损害程度提供了定量信息, 在 ACI 诊断、病情监测和预后评估及治疗方案的及时调整等方面具有重要意义, 更为重要的是, MMP-9 可能参与脑梗死后的继发性损伤过程, 而活性蛋白酶的应用可能成为治疗脑梗死的一种新途径。而 Hcy 作为心脑血管疾病的独立危险因素, 虽不能判断神经系统的损害程度, 但在引起脑血管内皮功能损伤, 促进脑血管早期动脉硬化的形成方面发挥重要作用, 因此 Hcy 有可能成为预测 ACI 发生的有效指标, 对脑梗死的高发人群实施 Hcy 水平监测, 针对高同型半胱氨酸血症进行一些预防性的干预治疗, 对降低脑血管疾病的发病率, 提高一级预防效果具有重要意义。

参考文献

- [1] 胡奎. 血清同型半胱氨酸的检测在心脑血管疾病中的临床价值[J]. 四川医学, 2008, 29(7): 916-917.
- [2] 中华医学会神经分会. 各类脑血管病的诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [3] 王新, 黄如训, 曾进胜. 脑梗死急性期血清 MMP-9 的动态变化及其与脑梗死分型关系的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005, 31(1): 20-23.
- [4] 中华医学会神经分会. 卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(11): 381-383.
- [5] Fukuda S, Fini CA, Mabuchi T, et al. Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix[J]. Stroke, 2004, 35(4): 998-1004.
- [6] Malemud CJ. Matrix metalloproteinases(MMPs) in health and disease: an overview[J]. Front Biosci, 2006, 11(1): 1696-1701.
- [7] Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, et al. Hyperhomocysteine in cerebral vein thrombosis[J]. Blood, 2003, 102(4): 1363-1366.
- [8] Boysen G, Brander T, Christen H, et al. Homocysteine and risk of recurrent stroke[J]. Stroke, 2003, 34(5): 1258-1261.
- [9] 李保华, 毛利忠, 王克义, 等. 脑梗死与高同型半胱氨酸血症的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2006, 9(1): 8-11.
- [10] 李水鸿, 周庆昆, 谭淑英. ACI 与血浆同型半胱氨酸水平变化的相关性[J]. 中外医疗, 2009, 28(1): 15-16.
- [11] 宁世金. 高血浆同型半胱氨酸与脑梗死关系的临床研究[J]. 右江医学, 2007, 35(23): 128-129.