

• 临床检验研究论著 •

进展性缺血性脑卒中患者血清 MMP-9 和 ox-LDL 水平的检测及临床意义

尹义军,汪宏良,吴 琴

(湖北省黄石市中心医院医学检验科,湖北黄石 435000)

摘要:目的 探讨进展性缺血性脑卒中(PIS)患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的水平。方法 分别于急性缺血性脑卒中起病后第 1、3、5、7 天动态监测 100 例 PIS(PIS 组)与 113 例完全性缺血性卒中组(非 PIS 组)血清 MMP-9 和 ox-LDL 水平。结果 PIS 组和非 PIS 组血清 MMP-9 与 ox-LDL 水平第 1 天到第 3 天有升高趋势,第 5 天开始回落;起病后第 1、3、5 和 7 天血清 MMP-9 与 ox-LDL 水平 PIS 组均高于非 PIS 组($P < 0.01$)。结论 MMP-9 和 ox-LDL 共同参与了 PIS 的病理生理过程,而 MMP-9 和 ox-LDL 通过相应机制造成血管内皮损伤和功能障碍,可能是造成 PIS 患者神经功能缺损症状逐步进展的原因。

关键词:进展型缺血性脑卒中; 基质金属蛋白酶 9; 氧化低密度脂蛋白; 血清

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.17.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)17-2058-02

Determination of MMP-9 and ox-LDL in patients with progressive ischemic stroke

Yin Yijun, Wang Hongliang, Wu Qin

(Department of Clinical Laboratory, Huangshi Central Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China)

Abstract: Objective To explore the level changes of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL) in acute period of progressive ischemic stroke(PIS). **Methods** 100 patients with PIS who attained the diagnostic principle (PIS group) and 113 patients with total ischemic stroke(non-PIS group) were enrolled. Serum levels of MMP-9 and ox-LDL were measured by double antibody enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)method. **Results** The serum levels of MMP-9 and ox-LDL in PIS group and non-PIS group increased to the top on the third day. The serum levels of MMP-9 and ox-LDL in PIS group were higher than those in non-PIS group on the first, third, fifth and seventh day($P < 0.01$). **Conclusion** It is suggesting that metabolic disorder of MMP-9 and ox-LDL maybe plays a role in PIS. The increase of serum MMP-9 and ox-LDL levels probably lead to the increasing of NIHSS degree in patients with PIS.

Key words: progressive ischemic stroke; matrix metalloproteinase-9; oxidized low-density lipoprotein; serum

急性脑卒中起病后神经功能缺损症状在数天至 1 周内逐渐或呈阶梯状加重,临床上称之为进展性缺血性脑卒中(PIS)^[1]。PIS 虽经过抗血小板聚集等积极治疗,但是疗效不理想,常遗留严重的后遗症,并且容易造成患者及家属的误解。作为反映动脉粥样硬化斑块不稳定性的指标基质金属蛋白酶-9(MMP-9)以及与血管内皮细胞损伤有关的指标氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)已日益受到广泛的关注^[2-3]。笔者尝试通过测定 PIS 患者血清 MMP-9 和 ox-LDL 的含量,探讨 PIS 患者血管功能的障碍和神经功能缺损症状加重的可能机制,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1~12 月本院神经内科住院的 213 例急性脑卒中患者作为观察对象,全部观察对象均在起病后 24 h 内入院,均符合全国第四届脑血管病会议制定的脑卒中诊断标准(3 版),并经影像学检查(头颅 CT 或头颅 MRI)证实^[4]。PSI 的判断标准参考文献^[5]。所选急性脑卒中患者除去达到 PSI 判断标准者,余下均归为完全性缺血性卒中。其中 PSI 组 100 例,男性 58 例,女性 42 例,年龄 42~89 岁,平均(58.0±11.5)岁;完全性缺血性卒中组(非 PIS 组)113 例,其中男性 64 例,女性 49 例,年龄 40~88 岁,平均(56.2±10.6)岁。所有观察对象起病前均无肿瘤、明显感染、自身免疫性疾病、急性心肌梗死、甲状腺功能异常、血液病、严重肝肾功能障碍等疾病。2 组患者的年龄及性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 ELISA 试剂盒分别购自上海荣盛生物制

剂厂和华美生物工程公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有研究对象于入院后第 1、3、5、7 天清晨抽取空腹静脉血 4 mL,室温静置 1 h 凝固,然后 4℃,2 000 r/min 离心 10 min,分离血清,-80℃冰箱保存待测。

1.3.2 检测方法 采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 MMP-9 和 ox-LDL 水平。标本均为同批测定,各项操作严格按试剂盒说明进行,批内变异小于 6.0%。

1.4 统计学处理 所测数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 SPSS13.0 统计软件进行处理,两组间比较采用 t 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

PSI 组和非 PSI 组间不同时间点血清 MMP-9 和 ox-LDL 水平比较见表 1~2。PIS 组和非 PIS 组血清 MMP-9 和 ox-LDL 水平第 1 天到第 3 天有升高趋势,第 5 天开始回落;起病后第 1、3、5、7 天血清 MMP-9 和 ox-LDL 水平 PSI 组均高于非 PSI 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 213 例患者不同时间血清 MMP-9 水平 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
PSI 组	249.5±60.5*	261.5±72.5*	233.5±55.5*	209.5±40.5*
非 PSI 组	230.5±53.5	250.5±61.5	219.5±50.5	198.5±38.5

*: $P < 0.01$, 与非 PSI 组比较。

表 2 213 例患者不同时间血清 ox-LDL 水平
($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
PSI 组	13.25±3.15*	16.45±4.05*	15.25±3.85*	12.35±3.05*
非 PSI 组	10.06±3.61	13.95±3.45	13.05±3.15	9.85±3.05

*: $P < 0.01$, 与非 PSI 组比较。

3 讨 论

目前认为脑血管疾病的发生、发展与动脉粥样硬化密切相关,粥样斑块的不稳定性是急性脑血管病的发生、发展的主要原因^[6]。

MMP 是一组 Zn^{2+} 依赖性蛋白酶,主要功能为降解和重构细胞外基质。有研究表明 MMP-9 参与了脑血管的病理损伤过程,可作为临床上早期诊断急性脑卒中的生物标志物。既往研究表明 MMP-9 可能通过以下途径参与到缺血性脑血管病的病理过程:(1)起病后血管内皮功能紊乱或损伤, MMP-9 活性增加,降解细胞外基质,破坏动脉粥样硬化斑块纤维帽的结构,增加粥样斑块的不稳定性,激活凝血系统,促进血栓形成,导致动脉进一步狭窄或闭塞。(2)MMP-9 的活性增加可直接导致神经元凋亡和脑损伤。(3)MMP-9 可破坏血脑屏障并形成脑水肿。(4)MMP-9 在破坏血脑屏障的同时,诱发炎症因子的产生,在炎症反应过程中, MMP-9 进一步激活,加重脑组织损伤,形成恶性循环^[7]。因此,临床上通过对急性脑卒中患者 MMP-9 的检测,预测神经功能缺损症状可能进展。

ox-LDL 是 LDL 氧化修饰形成的脂蛋白,是血管损伤过程中的重要起始因子,可以从多方面、多途径损伤血管内皮细胞^[8]。ox-LDL 发挥作用需要自身特定受体识别。凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)是近些年发现的主要表达于血管内皮细胞及血管丰富组织的 ox-LDL 特异受体。生理条件下 LOX-1 可以发挥结合或吞噬的清除功能;病理条件下, LOX-1 被炎症因子、氧化应激、流体剪切力等刺激所诱导,从而介导 ox-LDL 对内皮细胞的损伤作用^[9]。有研究发现 ox-LDL 引起的血管内皮舒张因子合成减少和黏附分子表达增加可以被 LOX-1 反义寡核苷酸抵消,更佐证了 ox-LDL 与 LOX-1 的相互作用可能是引起血管内皮功能障碍的重要分子机制^[10]。既往也有研究表明,急性脑卒中的病理过程中,血清 ox-LDL 通过氧化损伤、炎症反应等机制造成血管损伤和血管内皮功能紊乱^[11]。

本研究发现 PSI 患者血清 MMP-9 和 ox-LDL 水平在起病后第 1 天到第 3 天有升高趋势,第 5 天开始回落,且起病后第 1、3、5 和 7 天血清 MMP-9 水平 PSI 组均高于非 PSI 组,与临床观察到 PSI 的神经功能缺损症状多在起病 3 日内加重相一

致,证实了 MMP-9 和 ox-LDL 共同参与了 PSI 的病理生理过程,而 MMP-9 和 ox-LDL 通过相应机制造成血管内皮损伤和功能障碍,可能是造成患者神经功能缺损症状逐步进展的原因。

本研究为病例对照研究,只能说明 MMP-9 和 ox-LDL 共同参与了 PSI 的病理生理过程,不能阐述 PSI 疾病进展与 MMP-9 和 ox-LDL 升高之间的因果关系,将来还需进一步研究加以阐明。

参考文献

- Philippis J, Thomalla G, Glahn J, et al. Treatment of progressive stroke with tirofiban-experience in 35 patients[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28(5): 435-438.
- Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, et al. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the biomarker rapid assessment in ischemic injury (BRAIN) study[J]. Stroke, 2009, 40(1): 77-85.
- Nedeljkovic ZS, Gokee N, Losealzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction[J]. Postgrad Med J, 2003, 79(930): 195-200.
- 中华医学会神经科学会. 各类脑血管病的诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- Birschel P, Ellul J, Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition[J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 17(2/3): 242-252.
- 王大力, 朱卫香, 张立新, 等. 进展性缺血性脑卒中与血清基质金属蛋白酶 9 水平的相关分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(8): 627.
- Gu Z, Cui J, Brown S, et al. A highly specific inhibitor of matrix metalloproteinase 9 rescues laminin from proteolysis and neurons from apoptosis in transient focal cerebral ischemia[J]. J Neurosci, 2005, 25(27): 6401-6408.
- Mehta JK, Chen J, Hermonat PL, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1(LOX-1): a critical player in the development of atherosclerosis and related disorders[J]. Cardiovasc Res, 2006, 69(1): 36-45.
- Schwaag S, Nabavi DQ, Frese A, et al. The association between migraine and juvenile stroke: a case control study[J]. Headache, 2003, 43(2): 90-95.
- Weich KM. Stroke and migraine-the spectrum of cause and effect[J]. Funct Neurol, 2003, 18(3): 121-126.
- 王金松. 血清氧化低密度脂蛋白、白细胞介素 6 水平与急性脑梗死的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 739-740.

(收稿日期: 2012-03-09)

(上接第 2057 页)

中国实验诊断学, 2011, 15(9): 1522-1524.

- 顾剑锋, 李明峰, 顾树南. GP73 与肝癌关系的研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2011, 23(6): 520-522.
- 郑昭敏, 韩绍磊, 杜文军, 等. 血清高尔基体蛋白 73 在乙型肝炎相关性肝细胞癌早期诊断中的价值[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(4): 41-43.
- Zhou Y, Yin X, Ying J, et al. Golgi protein 73 versus alpha-feto-protein as a biomarker for hepatocellular carcinoma: a diagnostic meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2012, 12: 17.
- Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DCP,

and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(12): 1272-1282.

- Shi Y, Chen J, Li L, et al. A study of diagnostic value of golgi protein GP73 and its genetic assay in primary hepatic carcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2011, 10(3): 287-294.
- Liu X, Wan X, Li Z, et al. Golgi protein 73(GP73), a useful serum marker in liver diseases[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(8): 1311-1316.

(收稿日期: 2012-03-09)