

胞损伤造成其合成减少及消耗增加,致使 ATⅢ与肝素、凝血酶、活化的因子Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、ⅩⅡ等结合量减少合并纤溶亢进,常导致弥散性血管内凝血,从而加重出血^[9]。表 1 结果显示:各类肝病患者 ATⅢ均有降低,并且随着病情迁延和肝细胞损害程度的加重进行性降低。有文献报道,ATⅢ水平低于 20% 的患者预后均很差,表明 ATⅢ可用于判断患者的病情和预后。

综上所述,凝血和抗凝血指标间接反映了肝脏损害程度,与肝脏的损害程度呈正相关,是判断病情严重程度及预后的敏感指标,对指导治疗具有重要临床价值。

参考文献

[1] 魏园园,谢凯.肝硬化患者凝血四项及 D-二聚体检测的临床意义[J].徐州医学院学报,2010,30(11):733-734.
[2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324.
[3] 张玲,李文娟,安倍莹,等.凝血常规在各型乙型病毒性肝炎、乙型肝炎后肝硬化患者中的检测及其临床意义[J].中国实验诊断学,2010,14(10):1567-1569.

• 经验交流 •

[4] 欧宁江,林健敏,吴岑江,等.肝病患者手术及介入治疗后凝血纤溶指标监测对疗效的评估作用[J].广西医学,2009,31(3):342-344.
[5] Ben-Ari Z, Panagou M, Patch D, et al. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography[J]. J Hepatol, 1997, 26(3):554-559.
[6] 李琴,贾继东,王宝恩.凝血酶原时间及凝血因子在肝病中的应用[J].中华肝脏病杂志,2004,12(12):767-768.
[7] 张迪,赵永辉,杨瑞宁,等.肺癌患者抗凝血酶Ⅲ检测的临床意义[J].检验医学与临床,2010,7(18):1952.
[8] 叶跃红,张莉萍,李兴禄,等.肝炎后肝硬化患者凝血、抗凝及纤溶指标检测的临床意义[J].重庆医学,2003,32(3):344-345.
[9] 陈占荣,郭宇,郭瑞梅.肝硬化患者凝血功能变化的临床意义[J].临床医药实践,2011,20(1):48-49.

(收稿日期:2014-04-16)

血清白细胞介素-18 和基质金属蛋白酶-9 与颈动脉硬化斑块的相关研究

韩 峰,高志亮,胡志坚,冷耀明

(九江学院附属医院检验科,江西九江 332000)

摘 要:目的 探讨复发性糖尿病脑梗死患者血清白细胞介素-18(IL-18)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)与颈动脉硬化斑块的相关性及其在脑梗死复发中的预报价值。**方法** 收集 215 例糖尿病脑梗死患者,分为复发组 126 例,初发组 89 例。采用酶联免疫吸附试验测定血清 IL-18、MMP-9 水平,以彩色多普勒超声仪探测内膜中层厚度(IMT),计算斑块分型积分,进行相关性分析。**结果** 复发组血清 IL-18、MMP-9 水平,颈动脉 IMT 及易损斑块积分显著高于初发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。IL-18、MMP-9 水平与 HbA1c 和易损斑块积分均呈正相关($P<0.05$),IL-18 与 MMP-9 呈正相关($P<0.05$)。Logistic 多元回归证实 IL-18、MMP-9 及易损斑块积分是糖尿病脑梗死复发的独立危险因素。**结论** 血清 IL-18、MMP-9 高表达及颈动脉斑块的不稳定在糖尿病脑梗死复发中起重要作用,可作为脑梗死二级预防的预报指标。

关键词:白细胞介素-18; 基质金属蛋白酶-9; 糖尿病; 复发性脑梗死; 颈动脉粥样硬化斑块

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.051

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2014)20-2834-02

脑梗死是 2 型糖尿病严重的血管并发症,具有高发病率、高致残率、高病死率、高复发性的特点。既往研究证实,颈部动脉粥样硬化(AS)斑块的易损性是导致脑梗死的主要危险因素之一。新近研究认为动脉粥样硬化斑块的非特异性炎症反应是造成易损斑块的主要原因。前炎症因子白细胞介素-18(IL-18)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)与 AS 斑块的形成及不稳定性密切相关^[1-3]。但其在复发性脑梗死中的作用国内少见报道。本研究通过对初发、复发脑梗死患者血清 IL-18、MMP-9 水平测定,彩色多普勒超声检查颈动脉内膜中层厚度(IMT)、粥样斑块数和斑块性质,旨在探讨血清 IL-18、MMP-9 水平与复发脑梗死患者 AS 斑块的关系,为脑梗死的二级预防提供一种简便有效的预报指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2010 年 12 月在本院神经内科住院的糖尿病脑梗死患者 215 例。脑梗死的诊断符合全国第四届脑血管会议修订的标准,并经颅脑磁共振成像(MRI)证实。糖尿病按 1999 年 WHO 的诊断及分型标准,均为 2 型糖尿病。复发脑梗死(复发组)126 例,其中男性 78 例,女性 48 例;年龄 38~79 岁,平均(59±14)岁。复发脑梗死的

诊断标准:(1)出现新的神经功能缺损症状和体征。(2)首发的症状和体征加重,并排除进展性性卒中。(3)上述情况经颅脑 MRI 证实有大于 2 个梗死灶。初发脑梗死(初发组)89 例,其中男性 54 例,女性 35 例;年龄 39~72 岁,平均(52±10)岁。全部患者排除其发病与颈动脉粥样硬化关系不明确的脑梗死患者,如后循环梗死、心源性梗死、出血性脑血管病、脑卒中,以及伴有严重的心、肝、肾病变者等。

1.2 仪器与试剂 测定 IL-18 的试剂盘由法国 Diaclone 公司提供,批内变异系数小于 6.1%,批间变异系数小于 8.0%。测定 MMP-9 的试剂盒由美国 R&D system 公司提供,批内变异系数小于 5.0%,批间变异系数小于 7.5%。Olimpus AU5800 全自动生化分析仪由贝克曼库尔特公司提供,糖化血红蛋白分析仪由英国 Drew Scientific 公司提供(型号 DS5)。

1.3 方法 患者入院两周抽取空腹肘前静脉血 6 mL,室温静置 30 min,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清置-70℃冰箱保存备检。为避免影响检测结果,各组患者在抽血前两周除常规脑卒中治疗外,均未使用降脂药物,并记录年龄、性别、病史(高血压史、冠心病史、吸烟史、酗酒史等)及使用抗血小板药物情况。IL-18、MMP-9 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定,总

胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)采用 Olympus AU5800 全自动生化分析仪检测。另加入乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝,抽取静脉全血 2 mL,用于微柱层析法测定糖化血红蛋白(HbA1c)。颈动脉超声检查采用彩色多普勒超声诊断仪 7.5 MHz 线阵式探头,患者在静息状态下取平卧位,扫查双侧颈总动脉(CCA)、颈总动脉分叉处(BIF)及颈内动脉起始段(ICA),按常规测量动脉 IMT,观察有无斑块的形成及斑块的性质。斑块的诊断:局部 IMT>1.3 mm。根据组织病理学研究和斑块的影像学特点将斑块分为扁平斑、软斑、硬斑和混合斑 4 种。软斑和混合斑视为易损斑块,扁平斑和硬斑视为稳定斑块。应用 crouses 斑块积分法(即将两侧各个孤立的 AS 斑块的最大厚度相加)得到该患者的斑块总积分,并计算稳定和易损斑块的平均积分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,各组计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;相关分析采用 Pearson 相关,并对复发脑梗死与其他各个危险因素进行多因素 Logistic 回归分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 复发组和初发组临床资料的比较 复发组和初发组在性别、高血压、冠心病、吸烟、酗酒、TC、TG 及使用抗血小板药物等方面的比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。复发组年龄、HbA1c 初发组高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 复发组和初发组临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)			
项目	复发组	初发组	
TC(mmol/L)	5.41±2.42	5.29±2.36	
TG(mmol/L)	2.14±0.89	2.10±1.02	
HbA1c(%)	9.80±2.47*	8.31±1.63	
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.20±2.00*	6.80±1.90	

*:*P*<0.05,与初发组比较。

2.2 复发组和初发组颈动脉 IMT 及斑块积分的比较 复发组 IMT、易损斑块积分显著高于初发组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 复发组和初发组颈动脉 IMT 及斑块积分比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	IMT(d/mm ²)	稳定斑块积分(s/mm ²)	易损斑块积分(s/mm ²)
复发组	126	1.27±0.49*	1.45±0.41	2.42±0.68*
初发组	89	1.08±0.26	1.38±0.36	1.64±0.59

*:*P*<0.05,与初发组比较。

2.3 复发组和初发组血清 IL-18、MMP-9 水平比较 复发组 IL-18、MMP-9 水平显著高于初发组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 复发组和初发组血清 IL-18、MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	IL-18(ng/L)	MMP-9(ng/L)
复发组	126	251.0±43.5*	416.2±61.8*
初发组	89	179.6±38.4	315.7±5.91

*:*P*<0.05,与初发组比较。

2.4 相关性分析结果 IL-18、MMP-9 水平与 HbA1c 和易损斑块积分均呈正相关(*P*<0.05),IL-18 与 MMP-9 呈正相关(*P*<0.05)。

2.5 糖尿病脑梗死复发危险因素的 Logistic 回归分析 选取

19 个危险因子中有显著差异的 8 个因素为自变量,脑梗死复发为因变量,进行多元逐步 Logistic 回归分析,只有 IL-18、MMP-9 和易损斑块积分进入回归方程,常数为-27.691。IL-18、MMP-9 水平及易损斑块积分升高是糖尿病脑梗死复发的独立危险因素。

3 讨 论

颈动脉粥样硬化与脑梗死关系密切。目前研究认为,在不稳定斑块的形成和破裂过程中,炎症起了决定性作用,而细胞因子 IL-18 在 AS 炎症免疫调节中发挥重要作用。IL-18 诱导巨噬细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞等产生 IFN- γ ^[1],IFN- γ 促进细胞凋亡及激活蛋白水解酶活性,作用于中膜平滑肌细胞表达 MMP-9,抑制平滑肌细胞合成胶原,从而削弱斑块纤维帽导致纤维帽损害和斑块破裂。

MMP-9 是一种分解细胞外基质的金属蛋白酶家族中的 IV 胶原酶,主要在粥样斑块和粥样硬化损伤处的平滑肌细胞、斑块基底部血管中膜、血管内皮细胞、巨噬细胞中表达^[2-3],与 AS 的血管重构及斑块易损性密切相关,国内外研究表明其能降解内皮基质,使斑块纤维帽变薄以削弱斑块稳定性^[4],并可以反映颈部 AS 斑块的性质和稳定性^[5],其过度表达可使细胞外基质蛋白的降解,促进中膜平滑肌细胞向内膜迁移,从而降低斑块的强度,进而加速了不稳定斑块的脱落,大量研究已证实这一推断^[6-7]。因此,MMP-9 水平可作为斑块稳定性的评价指标之一。

本研究结果表明,复发组中 IL-18 和 MMP-9 水平以及易损斑块积分明显高于初发组,因此,血清 IL-18、MMP-9 高表达及颈动脉斑块的不稳定在糖尿病脑梗死复发中起一定作用,联合检测 IL-18、MMP-9 及颈动脉斑块积分可作为脑梗死二级预防的预报指标。

参考文献

[1] 陈远东,刘烈刚,卢红艳,等. 缺锌对大鼠肺组织 INF- γ 及 IL-4 的影响[J]. 微量元素与健康研究,2006,4(2):1005-5320.
[2] Mllat Z,Corbaz A,Scoazec A,et al. Expression of intreleukin-18 in human at herosclerotic plaques and relation to plaque instability [J]. Circulation,2001,104(14):1598-1603.
[3] Hong BK,Kwon HM,Lee BK,et al. Coexpression of cyclooxygenase2 and matrix metalloproteinases in human aortic atherosclerotic lesions[J]. Yon Med J,2000,41(1):82-88.
[4] De Nooijer R,Verkleij CJ, Von der Thusen JH,et al. Lesional overexpression of matrix metalloproteinase-9 promotes intra-plaque hemorrhage in advanced lesions but not at earlier stages of atherogenesis[J]. Arter Throm Vasc Biol,2005,10:1161-1169.
[5] 唐智敏. 急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 水平与颈动脉粥样硬化及病情关系的研究[J]. 临床内科杂志,2010,27(7):460-462.
[6] Nurkic J,Ljuca F,Nurkic M,et al. Biomarkers of plaque instability in acute coronary syndrome patients [J]. Med Arh,2010,64(2):103.
[7] Xie P,Cao YS,Su P,et al. Expression of tall-like receptor 4,tumor necrosis factor-alpha, matrix metalloproteinases-9 and effects of benazepril in patients with acute coronary syndromes [J]. Clin Med Insig Car,2010,4(1):89-93.