

• 临床检验研究论著 •

基质金属蛋白酶-9 和 D-二聚体联合检测在 短暂性脑缺血发作中的临床应用

王栋梁, 苏永梅, 崔玉峰

(牡丹江医学院附属二院检验科, 黑龙江牡丹江 157000)

摘要:目的 探讨基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和 D-二聚体(DD)在短暂性脑缺血发作(TIA)中的临床应用价值。方法 采用酶联免疫吸附法和免疫比浊法分别测定 61 例 TIA 患者(TIA 组)、42 例糖尿病(DM)患者(DM 组)血清 MMP-9 和血浆 DD 水平,并与健康组进行比较。结果 TIA 组和 DM 组血清 MMP-9 与血浆 DD 水平均高于健康组($P<0.05$),但 TIA 组与 DM 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 血清 MMP-9 和血浆 DD 水平增高与 TIA 具有相关性,对 TIA 诊断、治疗和预后判断有一定价值。

关键词:短暂性脑缺血; 基质金属蛋白酶-9; D-二聚体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.06.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)06-0696-01

Clinical significance of combined detection of matrix metalloproteinase-9 and D-dimer in transient ischemic attacks

Wang Dongliang, Su Yongmei, Cui Yufeng

(Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical College, Mudanjiang Heilongjiang 157000, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical application value of combined measurement of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and D-dimer(DD) in transient ischemic attack(TIA). **Methods** Enzyme linked immunosorbent assay and the immunoturbidimetry were performed for the detection of serum MMP-9 and plasma DD level in 61 patients with TIA(TIA group) and 42 patients with diabetes mellitus(DM). And the detected results were compared with healthy control group. **Results** Serum level of MMP-9 and plasma level of DD were significantly higher in ITA group and DM group than those in control group($P<0.05$), but there was no statistical difference between TIA group and DM group($P>0.05$). **Conclusion** Increasing of serum MMP-9 level and plasma DD level might be associated with TIA and could contribute to diagnosis, treatment and prognosis of TIA.

Key words: transient ischemic attacks; matrix metalloproteinase-9; D-dimer

短暂性脑缺血发作(TIA)是由局灶性缺血所致、未发生缺血性梗死的短暂性脑、脊髓或视网膜神经功能失常^[1-3]。TIA 患者远期和近期发生脑卒中的概率均较非 TIA 者高 10 倍^[4]。约 2/3 的 TIA 患者伴有高血压、动脉粥样硬化(AS)、糖尿病(DM)和肥胖等^[5]。TIA 早期诊断和及时治疗对减少或避免脑梗死的发生具有十分重要的意义。本文探讨了基质金属蛋白酶(MMP)-9(MMP-9)和 D 二聚体(DD)联合检测对 TIA 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 10 月至 2010 年 7 月本院神经科收治的 TIA 确诊患者 61 例(病例组),均符合第四届全国脑血管病会议制定的 TIA 诊断标准,发病 12 h 内颅脑 CT 扫描未见出血灶及低密度灶;MRI 检查诊断 22 例发生脑梗死(脑梗死组),男 14 例、女 8 例,年龄 44~63 岁,平均 49.6 岁;无脑梗死者 39 例(无脑梗死组),男 23 例、女 16 例,年龄 36~54 岁,平均 42.8 岁;均排除 DM、肿瘤、反复感染及肝、肾严重疾病等。同期本院内分泌科收治的 DM 患者 42 例(DM 组),均符合世界卫生组织《糖尿病诊断标准(1999 年)》,男 27 例、女 15 例,年龄 34~53 岁,平均 40.6 岁,无明显并发症。同期本院体检健康者 40 例(健康组),男 20 例、女 20 例,年龄 28~50 岁,平均 38.8 岁,无代谢综合征、高血压、DM 及肝、肾疾病等。

1.2 仪器与试剂 2010 型酶标仪(奥地利安图斯),640 型全自动生化分析仪(日本奥林巴斯);DD 免疫比浊法检测试剂(宁波瑞源生物)。

1.3 方法 健康组受试者禁食 12 h 以上后采集晨起空腹静脉血,受试患者于入院次日采集晨起空腹静脉血,采用真空抗凝管(109 mmol/L 枸橼酸钠)和真空促凝管。分离血浆用于 DD 检测,血清用于 MMP-9 检测。各项操作严格按试剂说明进行。

1.4 统计学处理 结果采用 SPSS13.0 软件进行正态性、方差齐性检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

各研究组血清 MMP-9、血浆 DD 检测结果见表 1。

表 1 TIA 患者血清 MMP-9 和血浆 DD 浓度($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP-9($\mu\text{g/L}$)	DD(mg/L)
健康组	40	201.8 \pm 98.7	0.43 \pm 0.16
DM 组	42	337.5 \pm 151.8*	0.88 \pm 0.29*
TIA 组	61	368.2 \pm 153.4*#	0.74 \pm 0.22*#
脑梗死组	22	584.1 \pm 212.6* Δ	1.52 \pm 0.41* Δ
无脑梗死组	39	279.4 \pm 123.3 \blacktriangle	0.52 \pm 0.18 \blacktriangle

*: $P<0.05$, \blacktriangle : $P>0.05$,与健康组比较;#: $P>0.05$, Δ : $P<0.05$,与 DM 组比较。

3 讨论

MMP-9 被血浆纤维蛋白溶酶、间质溶素及尿激酶型纤维蛋白溶酶等丝氨酸激酶激活后可降解多种细胞外基质成分。脑血管周围基底膜含有包括层粘连蛋白、纤维蛋白、硫酸乙酰肝素、胶原酶 IV 等在内多种细胞外基质蛋白,多数是 MMP-9 的底物。脑缺血损伤涉及自由基、兴奋性氨基酸和钙超载等,其中尤以钙超载最为重要,因为 MMP-9 在钙参与下活性最大。活化的 MMP-9 通过分解层粘连蛋白、胶原酶 IV,破坏紧密连接蛋白,从而促进炎症性浸润,改变血脑屏障通透性,形成脑水肿^[6-8]。本研究结果也支持该观点,即脑梗死患者 MMP-9 明显上升,未发生脑梗死者 MMP-9 水平保持正常,说明血清 MMP-9 浓度增高对病情进展有一定预测意义。DM 可引起糖、脂类代谢紊乱,导致血管内皮细胞损伤。Uemura 等^[9]的研究表明,慢性高糖环境明显增加 MMP-9 在内皮细胞,而不是血管平滑肌细胞和巨噬细胞的表达和活性;(下转第 698 页)

要事件,肿瘤组织的生长、转移等生物学行为与其中的微血管增生关系密切。无论原发性或转移性肿瘤,其持续生长都必须依赖于新生血管的形成^[9]。以内皮细胞特异标记物和免疫组织化学技术检测肿瘤内微血管密度,证实恶性肿瘤组织血管新生程度与术后患者的预后相关。有研究发现,微血管密度(MVD)与胃癌远处转移有明显的相关性,即在术前和(或)术中从原位脱落的癌细胞数量与 MVD 有关,提示实体性肿瘤组织血管密度升高与肿瘤组织转移及预后不良相关^[10]。因此,肿瘤组织及血液中血管生成因子的研究对肿瘤患者有重要价值。有研究认为,VEGF 可介导 Survivin 的调控作用^[11-12]。

本研究结果显示胃癌患者血清中 VEGF 和 Survivin 水平高于健康者,提示肿瘤患者体内存在 VEGF 和 Survivin 的高表达,这在肿瘤发病过程中具有重要作用。血清 VEGF 和 Survivin 水平与胃癌分化程度及淋巴结转移密切相关,提示 VEGF 和 Survivin 可能参与肿瘤的分化及转移。分化程度及淋巴结转移均是判断胃癌侵袭与转移的重要指标,而且与患者预后相关。因此,血清 VEGF 和 Survivin 水平联合检测可能对胃癌患者的预后判断具有一定意义。相关性分析显示 VEGF 和 Survivin 水平呈正相关,这不仅提示二者在胃癌的发展中起重要作用,还说明 VEGF 和 Survivin 可能具有正向协同效应。术后检测胃癌组织 VEGF 和 Survivin 水平更直接,但由于患者需要进行胃大部切除术,因此其应用常受到限制。外周血标本较组织标本更易获得,因此以外周血作为检测对象更加方便,临床意义也可能更为明显。

总之,胃癌患者血清 VEGF 和 Survivin 水平异常升高,二者可能在胃癌发生、发展中起重要作用;早期联合检测 VEGF 和 Survivin 可能对判断预后及指导临床治疗具有重要价值。

参考文献

[1] 陈秀慧,曲军英. Ang-2 及 VEGF 在早期宫颈癌中的表达及与血

管淋巴管密度的相关性[J]. 福建医药杂志, 2011, 33(1): 4-9.

- [2] 梅明伟,蓝文广,吴成军. Survivin、Livin 在胃癌组织中的表达及其意义[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(5): 588-589.
- [3] 胡敏,王海江. P21ras、VEGF、Survivin 在胃癌组织中的表达及意义[J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(6): 492-494.
- [4] 万彦彬. 结直肠癌患者血清中 MMP-2、MMP-4 和 MMP-14 检测的临床意义[J]. 右江医学, 2010, 38(2): 36-37.
- [5] 邓建忠,金建华,陆文斌,等. Survivin mRNA 在胃癌外周血中的表达及临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(12): 903-906.
- [6] 屈洪艳,蔡润,朱正鹏. P16 和 survivin 蛋白在脑胶质瘤中的表达及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(4): 466-467.
- [7] 刘集鸿,李旭艳,钟选芳,等. 实时荧光聚合酶链反应检测大肠癌生存素基因[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 634-635.
- [8] 聂明豪,杜明,李秀荣. Survivin、Ki67、VEGF 在胃癌组织中的表达及与微血管密度的相关性[J]. 诊断病理学杂志, 2006, 13(2): 146-147.
- [9] 黄竹英,李松,汪平帮,等. VEGF 和 MMP-9 在原发性肝癌中的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(12): 1353-1354.
- [10] Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, et al. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis[J]. Reprod Sci, 2011, 18(7): 614-622.
- [11] 王淑敏,程建新,刘鹿宁. Survivin、VEGF、B-catenin 在子宫内膜癌组织及腹腔冲洗液中的表达及意义[J]. 河北医药, 2009, 31(17): 2217-2219.
- [12] Choi J, Chang H. The expression of MAGE and SSX, and correlation of COX2, VEGF, and Survivin in colorectal cancer[J]. Anti-cancer Res, 2012, 32(2): 559-564.

(收稿日期: 2011-12-19)

(上接第 696 页)

MMPs 在糖尿病血管组织高表达,而在正常和高脂含量组织中正常表达,表明 MMPs 在糖代谢紊乱中具有重要地位。由于 DM 患者易发生 TIA,所以本研究以 DM 作为对照,以评价 MMP-9 在 TIA 中的作用。就本研究结果而言,血清 MMP-9 水平在 TIA 继发脑梗死时表现出更高的活性。

DD 是纤维蛋白单体经活化因子交联后,再经纤溶酶水解作用产生的特异降解产物,是体内凝血因子活化和继发性纤溶亢进的分子标志物^[10-11]。本研究结果表明 TIA 继发脑梗死患者血浆 DD 浓度升高,说明体内可能存在血栓形成和继发纤溶。另有研究表明,在脑梗死急性期患者中,血浆 DD 水平随梗死体积的增大而显著增高^[12]。上述结果均说明检测 TIA 患者血浆 DD 水平具有较大的临床意义,既可判断病情和梗死程度,也可用于预后评估。

总之, MMP-9、DD 与 TIA 发病及发展进程密切相关,二者联合检测对 TIA,特别是继发脑梗死的诊断、治疗及预后判断有较大意义。笔者后续随访调查显示,继发脑梗死患者 TIA 复发率为 72.3%(17/22),无脑梗死患者复发率为 12.8%(5/39)。因此,对 TIA 而言,既需重视 MRI 检查,也需重视 MMP-9 和 DD 的临床价值。本研究仅涉及 TIA 伴脑神经症状患者,对伴脊髓或视网膜症状患者的研究有待进一步探讨。

参考文献

[1] Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and In-

tervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease[J]. Stroke, 2009, 40(6): 2276-2293.

- [2] Poisson S, Johnston SC. Prevention of stroke following transient ischemic attack[J]. Curr Atheroscler Rep, 2011, 13(4): 330-337.
- [3] Cucchiara B, Kasner SE. In the clinic. Transient ischemic attack[J]. Ann Intern Med, 2011, 154(1): 11-15.
- [4] 刘庆荣,荣阳,荣根满. TIA 患者发生脑梗死的危险因素与临床研究[J]. 中外医学研究, 2010, 8(21): 22-23.
- [5] 郭玉璞,王维治. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 117.
- [6] Hamann GF, Burggraf D, Marte HK, et al. Mild to moderate hypothermia prevents microvascular basal lamina antigen loss in experimental focal cerebral ischemia[J]. Stroke, 2004, 35(3): 764-769.
- [7] Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011, 20(1): 47-54.
- [8] Heissig B, Nishida C, Tashiro Y, et al. Role of neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 in tissue regeneration[J]. Histo Pathol, 2010, 25(6): 765-70.
- [9] Uemura S, Matsushita H, Li W, et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress[J]. Circ Res, 2001, 88(12): 1291-1298.
- [10] 凌国喜,荣阳,凌云,等. 短暂性脑缺血发作患者发生脑梗死的危险因素[J]. 中国医药导报, 2008, 5(33): 36-38.
- [11] Lecumberri R, Pegenaute C, Páramo JA. Clinical use of D-dimer in patients with cancer[J]. Med Clin (Barc), 2011, 137(10): 453-458.
- [12] 沙杜鹃,张均. 血浆高敏 C-反应蛋白和血清 D 二聚体浓度与脑梗死体积的关系[J]. 国际脑血管病杂志, 2008, 16(4): 270-272.

(收稿日期: 2011-10-09)