

• 临床检验论著 •

男性糖尿病脑梗死患者血清 MMP-9、TIMP-1 与血流变学的相关性研究

李勇毅¹, 耶小颖²

(1. 西安市长安区杜曲中心卫生院, 陕西西安 710104; 2. 西安市长安区中医医院检验科, 陕西西安 710100)

摘要:目的 探讨基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)与血流变学指标的相关性。方法 选择 2 型糖尿病脑梗死患者 56 例(A 组), 非糖尿病脑梗死患者 49 例(B 组)及健康男性 40 例(C 组), 分别检测血清 MMP-9、TIMP-1 水平, 并进行血流变学指标检测。结果 A 组 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 显著高于 B、C 组, TIMP-1 较 C 组显著下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。B 组 MMP-9 及 MMP-9/TIMP-1 较 C 组显著升高, 差异也有统计学意义($P<0.05$)。A 组高切黏度、血浆比黏度、血小板聚集指数较 B、C 组差异有统计学意义($P<0.05$), B 组低切黏度、血浆比黏度、血小板聚集指数较 C 有差异也有统计学意义($P<0.05$)。MMP-9 与高切黏度、血浆比黏度、血小板聚集指数呈正相关($P<0.05$)。TIMP-1 与高切黏度、血浆比黏度呈负相关($P<0.05$)。MMP-9/TIMP-1 与高切黏度、低切黏度、血浆比黏度、血小板聚集指数均存在相关性($P<0.05$)。结论 男性糖尿病脑梗死患者 MMP-9、TIMP-1 及其比值与血流变学指标有一定的相关性, 这些指标的测定有助于糖尿病脑梗死的诊断。

关键词:基质金属蛋白酶-9; 组织金属蛋白酶抑制剂-1; 2 型糖尿病; 脑梗死

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.12.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)12-1583-03

Correlation study of MMP-9 and TIMP-1 with hemorrheology in male patients with diabetic cerebral infarction

Li Yongyi¹, Ye Xiaoying²

(1. Duqu Center Hospital, Chang'an District, Xi'an, Shaanxi 710104, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital, Chang'an District, Xi'an, Shaanxi 710100, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1) with hemorrheology in male patients with diabetic cerebral infarction. **Methods** 56 patients with type 2 diabetic cerebral infarction(group A), 49 cases with non-diabetic cerebral infarction(group B), and 40 cases of community healthy men(group C) were enrolled in the study. The serum levels of MMP-9 and TIMP-1 and hemorrheology indexes were detected. **Results** The levels of MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 in group A were significantly higher than those in group B and C($P<0.05$), however, TIMP-1 level in group A was significantly lower than that of group C($P<0.05$). The levels of MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 in group B existed significant increasing, compared with group C($P<0.05$). The levels of high shear viscosity, plasma viscosity, and platelet aggregation index in group A were significantly higher than those in group B and C($P<0.05$). While the levels of low shear viscosity, plasma specific viscosity, and platelet aggregation index showed significant differences between group B and C($P<0.05$). MMP-9 positively correlated with high shear viscosity, plasma specific viscosity, and platelet aggregation index($P<0.05$). TIMP-1 negatively correlated with high shear viscosity and plasma ratio viscosity($P<0.05$). And MMP-9/TIMP-1 showed significant correlation with high shear viscosity, low shear viscosity, plasma specific viscosity, and platelet aggregation index($P<0.05$). **Conclusion** In patients with diabetic cerebral infarction, MMP-9, TIMP-1 and their ratio show some correlation with hemorrheology indexes. Detecting these indexes would be helpful for the diagnosis of diabetic cerebral infarction.

Key words: matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitor of metalloproteinase-1; type 2 diabetes; cerebral infarction

随着我国人口老龄化的加剧, 糖尿病的发病率逐渐增高, 由糖尿病血管病变导致的脑梗死成为常见疾病之一^[1], 该病以脑血管局部堵塞导致脑组织缺血, 进而造成病变脑组织缺血、缺氧以及软化坏死^[2]。在此病理过程中, 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的升高会促进再灌注后血脑屏障的破坏, 加剧脑水肿的发生。组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)可特异性地抑制 MMP-9 的作用, MMP-9 与 TIMP-1 之间动态平衡的破坏也成为脑梗死病情进展的高危因素^[3]。本研究选取 2012 年 1 月至 2013 年 6 月就诊于本院的男性脑梗死患者作为研究对象, 检测了 MMP-9、TIMP-1 及血流变学指标, 并分析其相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察组选择 2012 年 1 月至 2013 年 6 月期间到本院就诊的脑梗死患者 105 例, 其中 2 型糖尿病脑梗死患者 56 例(A 组), 平均(65.5±12.6)岁, 非糖尿病脑梗死患者 49 例(B 组), 平均(64.8±10.2)岁。所有入选患者均经颅脑 CT 及 MRI 检查明确存在脑梗死, 且符合中华医学会全国第 4 次脑血管病会议修订的脑血管病诊断标准^[4]。选择同期到本院体检的 40 例健康男性作为对照(C 组), 平均(66.2±12.5)岁。3 组研究对象在年龄构成、体质量、认知能力等方面差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

作者简介: 李勇毅, 男, 主管检验技师, 主要从事临床检验医学研究。

1.2.1 MMP-9 与 TIMP-1 测定 3 组研究对象均于入选后次日晨抽取静脉血 5 mL,静置 30 min 后离心,取血清留存待检。采用 ELISA 法测定血清 MMP-9 及 TIMP-1 水平,试剂盒由陕西晶科生物有限公司提供。

1.2.2 血流变学指标测定 所有研究对象均于入选后空腹抽取静脉血 5 mL,置于抗凝管中,采用 EB-5000 全自动血流变分析仪进行血流变学相关指标检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 相关性检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 比较 C 组 MMP-9、TIMP-1 检测结果均在参考值范围内,A 组 MMP-9 显著高于 B、C 组,TIMP-1 较 C 组有显著下降,MMP-9/TIMP-1 较 B、C 组存在显著性升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。B 组 MMP-9 及 MMP-9/TIMP-1 较 C 组显著升高,差异也有统计学意义($P<0.05$),但 TIMP-1 较 C 组无显著变化($P>0.05$)。具体结果见表 1。

2.2 各组血流变学指标比较 A 组高切黏度、血浆比黏度、血

小板聚集指数与 B、C 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),低切黏度与 C 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组低切黏度、血浆比黏度、血小板聚集指数较 C 组差异有统计学意义($P<0.05$)。具体结果见表 2。

表 1 3 组 MMP-9、TIMP-1 和 MMP-9/TIMP-1 比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	MMP-9(ng/mL)	TIMP-1(ng/mL)	MMP-9/TIMP-1
A 组	56	743.84±101.73*#	173.94±31.02#	4.29±0.95*##
B 组	49	605.25±75.74#	216.86±23.71	2.78±0.66#
C 组	40	419.73±98.20	375.94±29.65	1.16±0.24

*: $P<0.05$,与 B 组比较;#: $P<0.05$;##: $P<0.01$,与 C 组比较。

2.3 糖尿病脑梗死患者 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 和血流变学指标的相关性 MMP-9 与高切黏度、血浆比黏度、血小板聚集指数呈正相关($P<0.05$),与低切黏度未见显著相关性($P>0.05$)。TIMP-1 与高切黏度、血浆比黏度呈负相关($P<0.05$),与低切黏度、血小板聚集指数未见显著相关性($P>0.05$)。MMP-9/TIMP-1 与高切黏度、低切黏度、血浆比黏度、血小板聚集指数均存在相关性($P<0.05$)。具体结果见表 3。

表 2 各组血流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	高切黏度 (mPa/s)	低切黏度 (mPa/s)	血浆比黏度	红细胞比容 (%)	血小板聚集 指数(mm/h)	纤维蛋白原 (g/L)
A 组	56	4.83±0.56*#	8.42±1.87#	7.34±0.81*#	49.53±6.15	2.74±0.89*#	5.91±0.83
B 组	49	4.04±0.37	7.03±1.49#	5.59±0.78#	42.65±5.86	1.81±0.54#	4.74±0.74
C 组	40	3.26±0.50	6.15±1.28	2.74±0.32	40.73±4.80	1.29±0.63	3.93±0.68

*: $P<0.05$,与 B 组比较;#: $P<0.05$,与 C 组比较。

表 3 糖尿病脑梗死患者 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 与血流变学指标的相关性分析

指标		高切黏度	低切黏度	血浆比黏度	血小板聚集指数
MMP-9	<i>r</i>	0.353	0.189	0.426	0.317
	<i>P</i>	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05
TIMP-1	<i>r</i>	-0.314	-0.173	-0.423	-0.245
	<i>P</i>	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05
MMP-9/TIMP-1	<i>r</i>	0.548	0.396	0.374	0.412
	<i>P</i>	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

随着人们生活方式的改变与饮食结构的变化,2 型糖尿病的发病率逐年上升。由于患者对糖尿病认知的不足及血糖控制不佳,2 型糖尿病所致的血管病变具有较高的发生率^[5],其中脑梗死是 2 型糖尿病常见的并发症之一,对患者的生活质量造成极大的影响。由于糖尿病所致早期脑血管病变较为隐匿,因此通过检测敏感指标对糖尿病所致脑血管病变及其进展作出早期诊断,有助于降低该类疾病的发病率,提高患者生活质量^[6]。MMP-9 与 TIMP-1 是近年来发现的与血管重构密切相关的因子,但 MMP-9、TIMP-1 及血流变学各项指标检测在男性糖尿病脑梗死患者中的诊断意义,以及 MMP-9、TIMP-1 与

血流变学各项指标之间的相关性,尚未完全明确,因此有必要进行深一步的研究。

MMP-9 在 2 型糖尿病所致脑血管重构过程中发挥着极其重要的作用,它能抑制 TIMP-1 的分泌水平,促进血管基质重构^[7]。因此,MMP-9 及 TIMP-1 水平的动态变化决定了糖尿病脑血管病变的病理生理变化。本研究发现,2 型糖尿病脑梗死患者(A 组)MMP-9 显著高于非糖尿病脑梗死患者(B 组)和健康对照者(C 组),而 TIMP-1 较 C 组有显著下降,MMP-9/TIMP-1 较 B、C 组存在显著性升高。近年的研究表明,脑血管中的 MMPs、TIMPs 主要是由细胞外基质(ECM)分泌,MMP-9/TIMP-1 平衡的维持有助于缓解脑血管重构。在整个脑血管重构过程中,胶原纤维网的破坏导致 I、Ⅲ型胶原释放^[8],MMP-9 在该过程中主要起到特异性降解此类 ECM 的作用。TIMP-1 是目前了解最多的 TIMPs 成员之一^[9],它对 MMP-9 具有强有力的抑制作用,对于脑血管重构过程中出现的 ECM 降解具有较强的抑制作用,进而有助于缓解脑血管病变的进展。A 组高切黏度、血浆比黏度、血小板聚集指数较 B、C 组有显著性差异。血液流变学异常是脑梗死经典的病理基础之一,长期糖尿病可导致高活性氧损伤,导致动脉壁内膜受损、纤维素性坏死和玻璃样改变,而血黏度增高,血流缓慢及血小板、纤维蛋白原等诸多因素的参与增加了脑梗死发生的风险^[10]。相关性分析发现,MMP-9 与高切黏度、血浆比(下转第 1587 页)

疗费用的增加,互助献血还能让患者得到一定的用血费用报销,已成为临床医院和血站缓解血源紧张压力的新模式和有效手段之一^[3]。虽然互助献血也属于无偿献血范畴,但其所占比例越大,用血费用返还比例也会相应增大^[8],因为互助献血存在一定的弊端,而且容易滋生冒名顶替、变相的有偿献血以及“血头血霸”等非法行为^[9-10],所以应尽可能减少互助献血比例。(4)开展自体输血,减少供血压力。自体输血在 20 世纪八九十年代在美国已广泛应用,实践证明安全有效^[11],在美国 78% 的手术用血来自自体输血,而澳大利亚择期手术患者中约 60% 输注自体血^[12]。自体输血在我国部分城市已开展了十多年,并且已成为常规技术,如 2010 年北京协和医院自体输血率已占手术用血总量的 30%。但是由于医疗技术发展水平不均衡,在南宁仅有极个别医院开展自体输血,99% 以上的输血仍为异体输血。如果能推广应用自体输血技术,至少可以减少 1/3 的异体血用量,也可以减少无偿献血用血费用报销的比例。

完善无偿献血后用血费用返还的相应管理政策,是保证无偿献血的可持续发展的重要因素之一,也是给予无偿献血者奉献爱心的最好的回报,无偿献血者用血费用返还比例应该依据实际情况控制在一定的合理范围内。随着无偿献血事业不断发展,无偿献血的人越来越多,能享受免费用血政策的人也将越来越多,做好无偿献血用血费返还工作才能确保无偿献血工作持续有效开展,并保障临床用血安全有效,避免“血荒”。

参考文献

[1] 李泉忠,郝丽丽,闫爱美. 影响成为固定献血者相关因素的探讨

(上接第 1584 页)

黏度、血小板聚集指数呈正相关,TIMP-1 与高切黏度、血浆比黏度呈负相关,MMP-9/TIMP-1 与高切黏度、低切黏度、血浆比黏度、血小板聚集指数均存在相关性。表明 2 型糖尿病所致血管病变过程中涉及的血流动力学因素及 ECM 损伤存在密切关系,对这两类指标的检测有助于判断疾病的进展。

综上所述,MMP-9、TIMP-1 水平及 MMP-9/TIMP-1 比值的测定作为国内新开展的检验项目,在反映 2 型糖尿病脑梗死患者脑血管早期损伤及重构等病理生理过程方面,具有明显优势,同时结合血流变学指标的检测,有助于判断 2 型糖尿病脑血管并发症的进展及转归,具有广阔的前景。

参考文献

- [1] Inzitari D, Giusti B, Nencini P, et al. MMP9 variation after thrombolysis is associated with hemorrhagic transformation of lesion and death[J]. *Stroke*, 2013, 44(10): 2901-2903.
- [2] 吴丽娟,梁静涛,景兴文,等. 糖尿病性脑小血管病所致认知功能障碍的中医证候研究思路[J]. *国外医学:医学地理分册*, 2011, 32(1): 48-49.
- [3] Wei S, Sun J, Li J, et al. Acute and delayed protective effects of pharmacologically induced hypothermia in an intracerebral hemorrhage stroke model of mice[J]. *Neuroscience*, 2013, 252(2): 489-500.
- [4] 高聪,李威,林美容,等. ABCD2 评分对短暂性脑缺血后的中期脑梗死事件和死亡的预测能力[J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10

[J]. *临床输血与检验*, 2008, 10(10): 372-373.

- [2] 陆祝选,苏相耿,李彬,等. 无偿献血在中国农村的延伸策略[J]. *中国农村卫生事业管理*, 2012, 32(1): 47-49.
- [3] 李彬,廖燕,李丽兰,等. 某市互助献血工作的实践与体会[J]. *中国卫生质量管理*, 2011, 18(1): 58-59.
- [4] 陆祝选,钟春平,蔡海岩. 南宁市采供血现状调查分析[J]. *广西医学*, 2011, 33(5): 612-614.
- [5] 陈素珍. 1999~2003 年金华无偿献血免费用血情况分析[J]. *中国输血杂志*, 2006, 18(3): 240.
- [6] 夏慧新,贺连霞. 采供血机构财务潜在风险分析及对策[J]. *临床输血与检验*, 2004, 6(4): 297.
- [7] 陈莉,李天君,杨建强,等. 河北省异地报销血费可行性调查[J]. *中国输血杂志*, 2010, 23(10): 806-808.
- [8] 张钦辉,高峰. 安全血液和血液制品[M]. 日内瓦:世界卫生组织, 2002: 28-29.
- [9] 黄金环,庞栋,梁义安,等. 互助献血者血液检测结果分析[J]. *广州医药*, 2011, 42(4): 47-48.
- [10] 刘国强. 互助献血实施办法的探讨[J]. *中国卫生事业管理*, 1999, 13(5): 476-479.
- [11] Smith LA, Barker DE, Burns RP. Autotransfusion utilization in abdominal trauma[J]. *Am Surg*, 1997, 63(1): 47-49.
- [12] 代琼,陈江,周鸿志,等. 术中自体血液回输的组织管理[J]. *四川医学*, 2009, 30(1): 153-154.

(收稿日期:2014-01-18)

(9): 896-899.

- [5] Lu A, Suofu Y, Guan F, et al. Matrix metalloproteinase-2 deletions protect against hemorrhagic transformation after 1 hour of cerebral ischemia and 23 hours of reperfusion[J]. *Neuroscience*, 2013, 253(3): 361-367.
- [6] Chaturvedi M, Kaczmarek L. Mmp-9 inhibition: a therapeutic strategy in ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*. 2014, 49(1): 563-573.
- [7] Mandelbaum M, Kolega J, Dolan JM, et al. A critical role for proinflammatory behavior of smooth muscle cells in hemodynamic initiation of intracranial aneurysm[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74357.
- [8] Zhang S, Qi Y, Xu Y, et al. Protective effect of flavonoid-rich extract from *Rosa laevigata* Michx on cerebral ischemia-reperfusion injury through suppression of apoptosis and inflammation[J]. *Neurochem Int*, 2013, 251(3): 741-749.
- [9] Egashira Y, Suzuki Y, Azuma Y, et al. The growth factor progranulin attenuates neuronal injury induced by cerebral ischemia-reperfusion through the suppression of neutrophil recruitment[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 77(4): 283-289.
- [10] Morancho A, Hernandez-Guillamon M, Boada C, et al. Cerebral ischaemia and matrix metalloproteinase-9 modulate the angiogenic function of early and late outgrowth endothelial progenitor cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 23(5): 377-381.

(收稿日期:2014-01-08)