

血清胱抑素 C、基质金属蛋白酶-9 及同型半胱氨酸与脑梗死关系的研究

朱勇冬

汕头市中心医院神经内科, 广东省汕头市 515000

摘要:目的 研究血清胱抑素 C (Cys C)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 及同型半胱氨酸 (Hcy) 与脑梗死的关系。方法 选择我院 2014 年 1 月至 2015 年 6 月入院的 80 例脑梗死患者作为脑梗死组, 选择同期在我院接受体检的 30 例健康人群作为对照组。比较两组患者的血清 Cys C、MMP-9 和 Hcy 水平以及比较脑梗死患者不同病灶大小、预后的血清 Cys C、MMP-9、Hcy 水平。结果 脑梗死组患者的血清 Cys C、MMP-9、Hcy 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$); 恢复期脑梗死组患者的血清 Cys C、MMP-9 水平低于急性期 ($P < 0.05$); 脑梗死患者恢复期和急性期的 Hcy 水平相近 ($P > 0.05$)。脑梗死组患者的血清 Cys C、MMP-9 水平随梗死灶的增大而升高 ($P < 0.05$); Hcy 水平相近 ($P > 0.05$)。预后良好组患者的 Cys C、MMP-9 水平明显低于预后不良组 ($P < 0.05$); 两组患者的 Hcy 水平相近 ($P > 0.05$)。多元 Logistic 回归分析显示血清 Cys C ($OR = 2.724$, 95% $CI = 1.318 \sim 5.630$)、MMP-9 ($OR = 1.936$, 95% $CI = 1.362 \sim 2.752$) 和 Hcy ($OR = 4.915$, 95% $CI = 1.372 \sim 17.607$) 水平均是脑梗死的危险因素。结论 Cys C、MMP-9 和 Hcy 水平的增高与脑梗死的发生密切相关, Cys C 和 MMP-9 水平还能预测脑梗死患者的预后, 具有重要的临床价值。

关键词: 血清胱抑素 C; 基质金属蛋白酶-9; 同型半胱氨酸; 脑梗死

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.03.010

Relationship of cerebral infarction with serum cystatin C, matrix metalloproteinase-9, and homocysteine

Zhu Yong-Dong. Internal Medicine-Neurology, Shantou Central Hospital of Guangdong Province, Shantou, Guangdong 515000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship of cerebral infarction with serum cystatin C (Cys C), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and homocysteine (Hcy). **Methods** A total of 80 patients with cerebral infarction who were admitted to our hospital from January 2014 to June 2015 were selected as cerebral infarction group, and 30 healthy people who underwent physical examination in the same period were selected as control group. The levels of serum Cys C, MMP-9, and Hcy, as well as the size of lesion, and prognostic serum Cys C, MMP-9, and Hcy levels were all compared between the two groups. **Results** The cerebral infarction group had significantly higher levels of serum Cys C, MMP-9, and Hcy than the control group ($P < 0.05$); convalescent patients with cerebral infarction had significantly lower serum Cys C and MMP-9 levels than patients in acute stage ($P < 0.05$); convalescent and acute patients with cerebral infarction had similar Hcy levels ($P > 0.05$). The levels of serum Cys C and MMP-9 in cerebral infarction group were positively correlated with the size of lesion ($P < 0.05$), but the Hcy level showed no significant difference ($P > 0.05$). Patients with good prognosis had significantly lower Cys C and MMP-9 levels than patients with poor prognosis ($P < 0.05$), but the Hcy levels showed no significant difference ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that serum Cys C ($OR = 2.724$, 95% $CI: 1.318 - 5.630$), MMP-9 ($OR = 1.936$, 95% $CI: 1.362 - 2.752$), and Hcy ($OR = 4.915$, 95% $CI: 1.372 - 17.607$) were all risk factors for cerebral infarction. **Conclusions** The increased levels of Cys C, MMP-9, and Hcy are closely associated with the occurrence of cerebral infarction. Cys C and MMP-9 can also make the prognosis of patients with cerebral infarction, so they are of great significance in clinical practice.

Key words: serum cystatin C; matrix metalloproteinase-9; homocysteine; cerebral infarction

收稿日期: 2016-02-04; 修回日期: 2016-06-15

作者简介: 朱勇冬 (1980-), 男, 主治医师, 主要从事脑血管病、癫痫和脱髓鞘疾病等方面的研究。

脑梗死是神经系统的常见疾病,对老年人的生命健康威胁较大,目前该病有呈年轻化的趋势,早期诊断和预防对该病的治疗及预后具有重要的意义。脑梗死的发病率和死亡率较高,而且患者的预后较差,70%左右存活的患者会出现瘫痪、失语等后遗症^[1]。目前国内外对脑梗死的研究较多,脑梗死发病过程中机体会释放出某些活性物质。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases-9, MMP-9) 是促炎蛋白酶,会增加血-脑屏障的通透性,参与脑缺血后的继发性损伤^[2]。血清胱抑素 C (serum cystatin C, Cys C) 是半胱氨酸蛋白酶的抑制蛋白,可以维持人体内动脉内膜的动态代谢^[3]。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 会破坏正常的凝血机制,损伤脑血管,增加血栓的形成而造成脑卒中^[4]。本文研究血清胱抑素 C、基质金属蛋白酶-9 及同型半胱氨酸与脑梗死的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 1 月至 2015 年 6 月在我院接受治疗的 80 例脑梗死患者作为脑梗死组。脑梗死组男性 44 例,女性 36 例,平均年龄 (63.72 ± 5.81) 岁。选择同期在我院接受体检的 30 例健康人群作为对照组,其中男性 18 例,女性 12 例,平均年龄 (63.27 ± 5.63) 岁。

纳入标准:①患者入院时均符合 1995 年全国第四届脑血管病会议对脑梗死的诊断标准,且经颅脑 MRI 检查确诊为脑梗死;②患者无颅脑外伤史或严重感染症状;③患者无肝、肾疾病;④患者无免疫系统疾病、严重慢性疾病等;⑤患者近期末服用过免疫抑制药物;⑥患者均在发病 24 h 内入院;⑦患者家属知情同意且经医院伦理委员会批准。

1.2 分组标准

脑梗死患者发病 < 72 h 为急性期,发病 > 14 d 为恢复期^[5]。

根据患者入院颅脑 MRI 复查结果计算梗死病灶大小,根据梗死灶直径的大小可分为小梗死灶 (直径 < 3.0 cm)、中梗死灶 ($3.0 \text{ cm} \leq \text{直径} < 5.0 \text{ cm}$) 和大梗死灶 (直径 $\geq 5.0 \text{ cm}$)。

在患者入院及治疗 2 周后采用 CNFDS 进行评分,总积分 = (入院时 CNFDS 评分 - 2 周后 CNFDS 评分) / 入院时 CNFDS 评分 $\times 100\%$ 。将总积分分为 4 级,Ⅰ级为显著进步;Ⅱ级为进步;Ⅲ级为无变化;Ⅳ级为死亡。Ⅰ、Ⅱ级为预后良好,Ⅲ、Ⅳ级

为预后不良。

1.3 Cys C、MMP-9 和 HCY 检测方法

患者入院(急性期)次日清晨空腹抽取静脉血 4 mL 放置于促凝管中,室温条件下 3000 r/min 离心分离 5 min,取上层清液置于 -20°C 保存待测;患者恢复期时再次进行检测。对照组患者同脑梗死患者的检测方法一致。

采用酶联免疫吸附测定法测定血清 MMP-9 水平,试剂盒选用武汉云克隆科技股份有限公司(上海江莱生物科技有限公司)生产的人 (SEA553H) ELISA 试剂盒,按照说明书进行检测。采用酶循环法检测 Hcy 水平,试剂盒选用北京利德曼生化股份有限公司生产的同型半胱氨酸测定试剂盒 (HCY),按照说明书进行检测。采用胶乳增强免疫透射比浊法测定血清 Cys C 水平,试剂盒来自四川迈克生物科技股份有限公司生产的 Cys C 检测试剂盒,按照说明书进行检测。全自动生化分析仪采用奥林巴斯 AU5800 全自动生化分析仪。

1.4 统计学方法

实验数据采用统计学软件 SPSS 19.0 进行分析和处理,计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组计量资料用 t 检验,对 Cys C、MMP-9、Hcy 采用多元 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死组患者治疗前后与对照组的指标比较

脑梗死组患者的血清 Cys C、MMP-9、Hcy 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$);恢复期的血清 Cys C、MMP-9 水平低于急性期 ($P < 0.05$);脑梗死患者恢复期和急性期的血清 Hcy 水平相近 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 脑梗死组患者治疗前后与对照组的指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Cys C(mg/L)	MMP-9($\mu\text{g/L}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
脑梗死组			
急性期	$1.35 \pm 0.36^*$	$356.82 \pm 108.24^*$	$18.44 \pm 5.45^*$
恢复期	$1.04 \pm 0.32^{**}$	$254.92 \pm 129.81^{**}$	$18.37 \pm 5.39^*$
对照组	0.87 ± 0.29	154.98 ± 68.75	10.03 ± 1.69

注: * 为与对照组相比, $P < 0.05$; # 为与急性期相比, $P < 0.05$ 。

2.2 不同大小梗死灶患者的指标比较

脑梗死患者的血清 Cys C、MMP-9 水平随梗死灶的增大而升高 ($P < 0.05$);而血清 Hcy 水平无论小、中、大梗死灶相比较均无明显差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同大小梗死灶患者的指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cys C(mg/L)	MMP-9($\mu\text{g/L}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
脑梗死组				
小梗死灶	39	1.24 \pm 0.22 *	332.17 \pm 125.38 *	18.59 \pm 4.63 *
中梗死灶	29	1.39 \pm 0.37 **	381.93 \pm 103.73 **	18.46 \pm 6.08 *
大梗死灶	12	1.48 \pm 0.43 ** Δ	474.95 \pm 79.84 * Δ	18.66 \pm 5.72 *
对照组	30	0.87 \pm 0.29	154.98 \pm 68.75	10.03 \pm 1.69

注: * 为与对照组相比, $P < 0.05$; # 为与小梗死灶相比, $P < 0.05$; Δ 为与中梗死灶相比, $P < 0.05$ 。

2.3 不同预后脑梗死患者的指标比较

预后良好组患者的血清 Cys C、MMP-9 水平明显低于预后不良组 ($P < 0.05$); 而两组患者的血清 Hcy 水平无明显差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后脑梗死患者的指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

预后	例数	Cys C(mg/L)	MMP-9($\mu\text{g/L}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
预后良好组	57	1.28 \pm 0.24 *	353.18 \pm 97.64 *	18.43 \pm 4.09#
预后不良组	23	1.45 \pm 0.41	429.26 \pm 158.32	18.58 \pm 5.86

注: * 为与预后不良组相比, $P < 0.05$; # 为与预后不良组相比, $P > 0.05$ 。

2.4 Logistic 回归分析脑梗死的危险因素

血清 Cys C、MMP-9、Hcy 水平均是脑梗死的危险因素。见表 4。

表 4 脑梗死危险因素 Logistic 回归分析

相关因素	beta	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
Cys C	1.002	0.370	7.319	0.007	2.724	1.318 ~ 5.630
MMP-9	0.661	0.179	13.557	0.000	1.936	1.362 ~ 2.752
Hcy	1.592	0.651	5.982	0.014	4.915	1.372 ~ 17.607

3 讨论

近年来脑梗死的治疗有了较大的发展, 但其风险仍然较高。有研究发现 Cys C、MMP-9、Hcy 是脑梗死患者的独立危险因素。

MMP-9 的过度表达会破坏脑血管基底膜, 卒中早期和促炎阶段, MMP-9 的活性急剧增高, 使得血-脑屏障通透性增高, 中性粒细胞会通过血管的降解, 浸润至脑组织内, 晚期巨噬细胞表达 MMP-9 会帮助巨噬细胞进入病灶, 加速局灶性卒中后创伤愈合或组织碎片的清除^[5]。本研究结果显示, 脑梗死组患者的 Cys C、MMP-9、Hcy 水平明显高于对照组, 恢复期的 Cys C、MMP-9 水平低于急性期。脑梗死急性期检测 MMP-9 可以预测脑微循环的受损程度, MMP-9 的生物活性是其参与脑梗死发生和

发展的机制, 脑梗死后患者体内的基质金属蛋白酶表达会增加, 通过蛋白水解作用破坏毛细血管, 引起脑微血管、血脑屏障通透性的改变, 从而导致缺血后继发性的脑水肿和脑出血^[6]。

Hcy 是氨基酸和半胱氨酸代谢的中间产物, 正常情况下人体内的含量较低, 但在某些病理情况下, 其正常代谢会发生改变, 细胞分泌过多, 当血中 Hcy $> 15 \mu\text{mol/L}$ 时称为高同型半胱氨酸血症^[7]。脑梗死组患者的 Hcy 水平明显高于对照组, 而不同梗死面积大小的脑梗死患者 Hcy 水平无明显差异。Hcy 参与了脑梗死的发生, 但是其水平却不能反应脑梗死患者的病情发展程度。高 Hcy 血症会增加脑血管疾病的风险, Hcy 会促进血管内皮细胞产生大量的过氧化物和氧自由基, 破坏血管壁的弹力层和胶原纤维^[8]。Hcy 还能促进血管壁中膜平滑肌细胞的增生, 低密度脂蛋白氧化加速, 加速动脉粥样硬化的形成, 增厚血管壁。Hcy 还能增加血栓调节因子的表达, 促进血小板黏附和聚集^[9]。以上原因会造成颈动脉粥样硬化, 斑块脱落形成血栓, 出现脑梗死, 因此 Hcy 参与了脑梗死的形成, 却不能预测其病情的发展。

胱抑素 C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 在体液内广泛存在, 可以抑制蛋白酶的异常水解, 从而维持机体的代谢^[10]。近年来, Cys C 作为肾脏功能的反应指标而得到了广泛的重视, 研究发现胱抑素 C 失调还会导致多种病症的发生, 如肾病、炎症、心血管疾病等^[11]。血清 Cys C 水平升高引起脑梗死的机制目前尚未明确, 可能与 Cys C 参与血管损伤及炎症反应等有关^[12]。胱抑素 C 在脑梗死患者中的表达明显上升, 还能反应患者的病情程度、病灶面积等。本研究结果显示, 脑梗死组患者的 Cys C 水平明显高于对照组, 脑梗死患者的 Cys C 水平随梗死灶的增大而升高, 预后良好组患者的 Cys 水平明显低于预后不良组。动脉粥样硬化的形成过程中存在多种损伤性刺激, 从而加速血管平滑肌细胞分泌蛋白酶, 刺激胱抑素 C 含量上升。脑脊液中的胱抑素 C 会通过血脑屏障进入血液循环, 增加其含量。胱抑素 C 会参与 Hcy 的代谢过程, 抑制 Hcy 分解过程中酶的活性, 造成血液 Hcy 水平的上升, 出现血管损伤。Cys C 在血管病变及重建中具有重要的作用, 可以维持血管壁的正常生理功能, 血清 Cys C 的水平升高, 源于血管壁的损伤, 因此容易发生脑梗死。脑梗死患者会出现急性脑水肿,

颅内压急剧上升,机体的应激反应会破坏肾组织的正常功能,降低肾血流量和肾小球滤过率,因此 Cys C 排出减少,含量上升。

综上所述,Cys C、MMP-9 和 Hcy 水平的增高与脑梗死的发生密切相关,Cys C 和 MMP-9 水平还能预测脑梗死患者的预后,具有重要的临床价值。

参 考 文 献

- [1] 吴迎春,王哲,王俊梅.血清超敏 C 反应蛋白对脑梗死预后的评价.国际神经病学神经外科学杂志,2012,39(1):29-33.
- [2] 王璇,吴成吉,董淑欣,等.胱抑素 C 与基质金属蛋白酶 9 在急性脑梗死中临床价值的探讨.中国实验诊断学,2015,19(7):1062-1064.
- [3] 田雪涛.基质金属蛋白酶 9 和胱抑素 C 动态变化在脑梗死中的应用研究.中国实验诊断学,2014,18(8):1252-1254.
- [4] 庞丹凤.动脉硬化性脑梗死与同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白与尿酸水平变化的相关性.国际检验医学杂志,2012,33(11):1377-1379.
- [5] 关小勇,闭雄杰,覃莲,等.血清基质金属蛋白酶-9、同型半胱氨酸水平与脑梗死关系的研究.中国卫生检验杂志,2014,24(18):2670-2672.
- [6] Ulrich NH, Dehmel T, Wittsack HJ, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinase-9 predict lesion volume in acute stroke. Neurol Sci, 2013, 34(3):379-382.
- [7] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke, 2011, 42(1):227-276.
- [8] 罗春华,李国静,刘敏,等.脑梗死患者血清同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白、血脂检测结果分析.重庆医学,2013,42(30):3676-3678.
- [9] Katarzyn A, Dariusz J, Maciej A, et al. Influence of elevated homocystein level and selected lipid parameters in kidney transplant patients on the progression of atherosclerotic changes assessed by intimamedia thickness index (CCA-IMT). Przegląd Lekarski, 2012, 69(9):670-674.
- [10] 鲁思文,符布清,罗君,等.急性脑梗死患者血清胱抑素 C 及血脂水平的观察及意义.国际检验医学杂志,2011,32(20):2394-2395.
- [11] 徐丙超,何明利,胡萍.同型半胱氨酸、胱抑素 C 与老年脑梗死患者颈动脉内膜中层厚度的相关性.中国老年学杂志,2014,34(20):5848-5849.
- [12] 王先侠,程训民,葛玲,等.血清胱抑素 C 在急性脑梗死诊断中的意义.蚌埠医学院学报,2012,37(2):192-193.