

## 血清单核细胞趋化蛋白1、基质金属蛋白酶9及胱抑素C水平对脑梗死患者预后的评估价值

石小翠<sup>1</sup>, 胡美云<sup>2</sup>, 杜寨<sup>3</sup>, 宋佳<sup>4</sup>

1. 邯郸市中心医院神经内科, 河北 邯郸 056000

2. 安国市医院消化内科, 河北 安国 071200

3. 安国市医院重症医学科, 河北 安国 071200

4. 安国市医院普通外科, 河北 安国 071200

**摘要:**目的 探究血清单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)及胱抑素C(Cys-C)水平对脑梗死患者预后的评估价值。方法 回顾性分析2016年6月—2018年5月收治的173例脑梗死患者的临床资料,根据改良Rankin量表(mRS)评分结果将患者分为预后良好组(mRS≤2分,98例)和预后不良组(mRS>2分,75例),比较两组患者的血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,分析MCP-1、MMP-9、Cys-C水平与患者NIHSS评分的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估MCP-1、MMP-9及Cys-C对脑梗死患者预后的预测价值。结果 预后不良组患者的血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平及NIHSS评分均高于预后良好组( $P<0.05$ )。Pearson相关性分析结果显示,脑梗死患者的血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平与NIHSS评分均呈正相关( $r=0.637, 0.579, 0.476$ , 均 $P<0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,MCP-1、MMP-9和Cys-C水平对脑梗死患者预后均有预测价值,其ROC曲线下面积(AUC)分别为0.846、0.764和0.688,对脑梗死患者预后的评估均具有统计学意义( $P<0.001$ )。结论 血清MCP-1、MMP-9和Cys-C水平均可对脑梗死患者的预后进行有效评估,可作为脑梗死患者预后的参考指标。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(1): 59-62]

**关键词:** 脑梗死; 预后; 单核细胞趋化蛋白1; 基质金属蛋白酶9; 胱抑素C

中图分类号: R743.33

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.01.014

## Prognostic value of serum levels of monocyte chemotactic protein-1, matrix metalloproteinase-9, and cystatin C in patients with cerebral infarction

SHI Xiao-Cui<sup>1</sup>, HU Mei-Yun<sup>2</sup>, DU Zhai<sup>3</sup>, SONG Jia<sup>4</sup>

1. Department of Neurology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056000, China

2. Department of Gastroenterology, Anguo Hospital, Anguo, Hebei 071200, China

3. Department of Critical Care Medicine, Anguo Hospital, Anguo, Hebei 071200, China

4. Department of General Surgery, Anguo Hospital, Anguo, Hebei 071200, China

Corresponding author: SHI Xiao-Cui, Email: zhousy7501@163.com

**Abstract:** **Objective** To explore the prognostic value of serum levels of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and cystatin C (Cys-C) in patients with cerebral infarction. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 173 patients with cerebral infarction who were admitted between June 2016 and May 2018. According to the modified Rankin Scale (mRS) score, the patients were divided into good-prognosis group (mRS≤2, 98 cases) and poor-prognosis group (mRS>2, 75 cases). Serum levels of MCP-1, MMP-9, and Cys-C and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score were compared between the two groups. The correlation between MCP-1, MMP-9, and Cys-C levels and NIHSS score was analyzed. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of MCP-1, MMP-9, and Cys-C for the prognosis of patients with cerebral infarction. **Results** Serum MCP-1, MMP-9, and Cys-C levels and NIHSS score were significantly higher in the

收稿日期: 2020-06-10; 修回日期: 2020-12-21

作者简介: 石小翠(1981-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 脑血管病。Email: zhousy7501@163.com。

poor-prognosis group than in the good-prognosis group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum MCP-1, MMP-9, and Cys-C levels were significantly positively correlated with NIHSS score ( $r = 0.637, 0.579, \text{ and } 0.476$ , respectively, all  $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that MCP-1, MMP-9, and Cys-C levels could predict the prognosis of patients with cerebral infarction. The areas under the curves were 0.846, 0.764, and 0.688, respectively ( $P < 0.001$ ). **Conclusions** Serum MCP-1, MMP-9, and Cys-C levels can be used as indicators to effectively evaluate the prognosis of patients with cerebral infarction.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(1): 59-62]

**Keywords:** cerebral infarction; prognosis; monocyte chemotactic protein 1; matrix metalloproteinase 9; cystatin C

脑梗死是临床常见的脑血管疾病,具有起病急骤、病程进展迅速、病死率高等特点,是危害中老年人生命安全的严重疾病<sup>[1]</sup>。因此,对脑梗死患者的危险人群进行筛查、对病情的进展及预后进行评估,在降低脑梗死发病率、改善患者预后方面具有重要意义。目前,临床多采用影像学手段对脑梗死进行筛查,但各种影像学设备均存在不同程度的局限性,不利于临床应用<sup>[2-3]</sup>。相关研究表明,脑梗死的发生发展与炎症反应、血管内皮受损等有关,单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)可介导促炎因子的生物活性,参与缺血脑组织炎症反应的过程<sup>[4]</sup>;基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)可降解细胞基质的锌依赖性,在动脉粥样硬化发展过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>;胱抑素C(cystatin C, Cys-C)可维持机体代谢,当其表达异常时,会导致肾病、炎症及心血管疾病等多种病症的发生<sup>[6]</sup>。在临床上,上述指标可从血常规检查中获得,方便快捷,在评估病情严重方面意义重大,但有关其对脑梗死患者预后评估的研究较少。基于此,本研究回顾性分析了173例脑梗死患者的临床资料,以探究血清MCP-1、MMP-9及Cys-C水平对脑梗死患者预后的评估价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析2016年6月—2018年5月本院收治的173例脑梗死患者的临床资料,对出院3个月后的患者采用改良Rankin量表(modified Rankin Scale, MRS)进行神经功能评分,依据MRS评分结果将患者分为预后良好组( $MRS \leq 2$ 分,98例)和预后不良组( $MRS > 2$ 分,75例)。

纳入标准:①临床检查符合脑梗死的诊断标准,经颅脑CT或MRI确诊<sup>[7]</sup>;②患者性别不限,年龄 $\geq 18$ 岁;③均在发病后24 h内入院;④入院时存在神经功能缺损体征。

排除标准:①存在颅脑外伤史、感染病史患者;②存在心、肾、肝等重要脏器功能障碍患者;③经检查存在恶性肿瘤患者;④存在严重血液系统疾病和自身免疫系统疾病患者。

本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理编号:HD-SZXY2016021),所有患者均知情同意。

两组患者的性别、年龄、发病至入院时间、梗死病灶大小、基础疾病、吸烟史和饮酒史等临床基线资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表1。

表1 两组患者临床基线资料比较

指标	预后良好组 (n=98)	预后不良组 (n=75)	$t/\chi^2$ 值	P值
年龄/岁	65.34±6.28	64.87±5.36	0.519	0.604
发病至入院时间/h	13.68±4.16	14.23±3.27	0.943	0.347
性别 例(%)			0.428	0.513
男	61(62.24)	43(57.33)		
女	37(37.76)	32(42.67)		
梗死病灶大小 例(%)			0.662	0.718
<3 cm	45(45.92)	31(41.33)		
3~5 cm	33(33.67)	25(33.33)		
$\geq 5$ cm	20(20.41)	19(25.33)		
基础疾病 例(%)			0.240	0.887
高血压	25(25.51)	20(26.67)		
糖尿病	33(33.67)	28(37.33)		
心房颤动	8(8.16)	5(6.67)		
吸烟史 例(%)			2.374	0.123
有	56(57.14)	34(45.33)		
无	42(42.86)	41(54.67)		
饮酒史 例(%)			0.819	0.365
有	74(75.51)	52(69.33)		
无	24(24.49)	23(30.67)		

### 1.2 研究方法

1.2.1 量表评估 以患者入院为研究起点,以患者出院后3个月为研究终点,收集两组患者的一般临床资料。入院后,采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)对患者的神经功能进行评估,该量表包括11个类目(意识、凝视、视野、面瘫、上/下肢运动、肢体共济失调、感觉、语言、构音障碍和忽视症),总分为0~42分,分值越高,表明患者神经功能障碍越严重<sup>[8]</sup>。

1.2.2 生化指标检测 患者入院次日清晨,取其空腹静脉血4 mL,3000 r/min离心分离5 min后,取上清液低温冷藏待测。使用全自动生化分析仪(型号:AU5800,贝克曼库尔特公司)进行分析,采用酶联免疫吸附法测定血清MCP-1、MMP-9水平,采用胶乳增强免疫透射比浊法测定血清Cys-C水平,所有操作严格按照说明书进行。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。

相关性分析采用Pearson相关性分析;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价入院时MCP-1、MMP-9及Cys-C水平对脑梗死患者预后不良的敏感度和特异度,计算曲线下面积(area under curve, AUC)、Youden's指数和最佳阈值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同预后患者血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平及NIHSS评分比较

预后不良组患者的血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平及NIHSS评分均高于预后良好组,差异比较有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 不同预后患者血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平及NIHSS评分比较

组别	例数	MCP-1/(pg/mL)	MMP-9/(μg/L)	Cys-C/(mg/L)	NIHSS/分
预后良好组	98	75.43±18.36	347.28±51.33	1.27±0.31	12.87±2.46
预后不良组	75	121.47±20.52	416.25±47.54	1.48±0.35	15.13±2.27
<i>t</i> 值		15.529	9.041	4.174	6.190
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平与NIHSS评分的相关性分析

指标	NIHSS评分	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
MCP-1	0.637	0.004
MMP-9	0.579	0.007
Cys-C	0.476	0.012

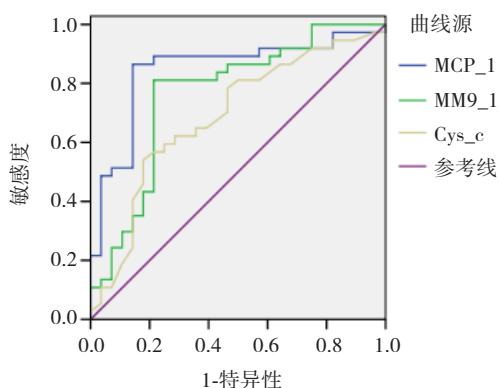


图1 MCP-1、MMP-9和Cys-C对脑梗死患者不同预后预测价值的ROC曲线

表4 MCP-1、MMP-9和Cys-C对脑梗死患者预后的评估价值分析

指标	AUC	<i>P</i> 值	最佳阈值	Youden's 指数	敏感度	特异度
MCP-1	0.846	<0.001	81.25	0.722	86.49	85.71
MMP-9	0.764	<0.001	368.43	0.597	81.08	78.57
Cys-C	0.688	<0.001	1.47	0.362	54.05	82.14

### 2.2 血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平与NIHSS评分的相关性分析

Pearson相关性分析显示,脑梗死患者的血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平与NIHSS评分均呈正相关( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.3 血清MCP-1、MMP-9和Cys-C水平对脑梗死患者预后的评估价值分析

对MCP-1、MMP-9和Cys-C进一步绘制ROC曲线,分析其预测价值(图1)。MCP-1、MMP-9和Cys-C的AUC值分别为0.846、0.764和0.688,对脑梗死患者预后的预测均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。各指标的最佳阈值、Youden's指数、敏感度和特异度值如表4所示。

## 3 讨论

脑梗死患者多数伴有不同程度的神经功能障碍,严重者可导致残疾甚至死亡,是威胁患者生命质量的严重脑血管疾病<sup>[9]</sup>。因此,对脑梗死患者的病情严重程度及治疗效果进行预判是临床的工作重点。血清MCP-1作为炎症级联反应的始动因子,可引发全身炎症反应。有研究发现,MCP-1水平与急性胰腺炎、急性脑梗死等疾病的严重程度存在正相关性,通过对MCP-1的变化水平进行监测,可有效反映疾病的发生发展<sup>[10-11]</sup>。MMP-9是一种锌依赖性蛋白酶,可增加血脑屏障的通透性,在炎症、新生血管形成及肿瘤侵袭中呈高表达状态,是导致患者出现脑梗死的独立危险因素<sup>[12]</sup>。Cys-C是一种蛋白酶抑制剂,可抑制内源性蛋白半胱氨酸的异常水解,其含量水平变化在肾病、心血管疾病和神经系统疾病的诊断中均有作用<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,预后不良组患者的血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平及NIHSS评分均高于预后良好组,提示脑梗死患者入院时的血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平和NIHSS评分可反映患者的预后情况。分析其原因可能是:①炎症因子的表达水平与脑梗死病灶体积存在相关性,炎症因子表达水平约低,患者神经功能损伤程度越低,MCP-1可通过促进炎症因子的分泌参与缺血性脑组织的损伤作用<sup>[14]</sup>;②MMP-9可激活V型明胶酶原,诱导其进入平滑肌细胞,加速斑块的形成及破裂,使脑组织血供不足发生脑梗死,影响患者预后<sup>[15]</sup>;③动脉粥样硬化形成过程中的多种损伤性刺激会使血清Cys-C水平升高,抑制同型半胱氨酸的分解过程,出现血管损伤,进一步加重动

脉粥样硬化,从而导致脑梗死;此外,Cys-C还可参与炎症反应,通过损伤神经细胞,加重患者的神经系统损伤<sup>[16]</sup>。赵丽等<sup>[17]</sup>研究了2型糖尿病合并急性脑梗死患者血清MCP-1的表达水平,发现合并急性脑梗死患者的血清MCP-1表达水平高于不合并急性脑梗死的患者,且MCP-1的水平与动脉粥样硬化程度密切相关。朱勇冬<sup>[18]</sup>以出院时患者减少的神经功能缺损程度评分(CNFDS)百分数为标准,将脑梗死患者分为预后良好组和预后不良组,分析了两组患者的血清MMP-9和Cys-C的表达情况,发现预后良好组患者的血清MMP-9、Cys-C水平低于预后不良组,认为MMP-9和Cys-C可作为预测脑梗死患者预后的指标。本研究结果证实了这一观点。

NIHSS评分是评估脑梗死患者神经功能缺损程度的常用指标,其对预测脑梗死患者的预后也有较高价值<sup>[19]</sup>。本研究相关性分析结果显示,脑梗死患者的血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平与NIHSS评分均呈正相关,提示血清MCP-1、MMP-9、Cys-C水平可准确预测脑梗死患者的预后,三者表达水平的增加可能是脑梗死患者病情加重的早期预警信号。为了进一步探究MCP-1、MMP-9和Cys-C水平对脑梗死患者预后的预测价值,本研究绘制了各指标的ROC曲线,并计算了AUC值。研究结果显示,MCP-1、MMP-9和Cys-C的AUC值分别为0.846、0.764和0.688,对脑梗死患者预后的评估均具有统计学意义,进一步表明MCP-1、MMP-9和Cys-C水平能较好地反映脑梗死患者的预后情况。刘宵等<sup>[20]</sup>分析了Cys-C水平与急性脑梗死的相关性,发现早期Cys-C水平与脑梗死严重程度呈正相关,是脑梗死患者预后不良的危险因素,且该指标在评估患者预后情况方面,具有较高的敏感度与特异度。

综上所述,血清MCP-1、MMP-9和Cys-C水平均可对脑梗死患者的预后进行有效评估,可作为脑梗死患者预后的参考指标。由于条件限制,本研究仍存在一定的不足之处,缺少不同时间的观测数据,当前所得的阈值有待后续开展多中心大样本研究来进一步证实。

#### 参 考 文 献

- [1] Wang J, Wen X, Li W, et al. Risk factors for stroke in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(3): 509-517.
- [2] 吕铁钢,刘挨师,杨晓光,等. MRI与颅脑CT在早期脑梗死诊断中的价值对比分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(9): 1042, 1045.
- [3] 孟祥武,李青,陈娟,等. 急性脑梗死患者血清MMP-9、IGF-1及klotho蛋白与颈动脉粥样硬化程度的关系[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24): 5907-5909.
- [4] Inose Y, Kato Y, Kitagawa K, et al. Activated microglia in ischemic stroke penumbra upregulate MCP-1 and CCR2 expression in response to lysophosphatidylcholine derived from adjacent neurons and astrocytes[J]. Neuropathology, 2015, 35(3): 209-223.
- [5] 张东亚,杨改清,张晓艺,等. 急性脑梗死患者血清脂联素、C反应蛋白、基质金属蛋白酶-9、尿酸水平变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(9): 2144-2147.
- [6] 戴海英,汪宏良,李艳. D-二聚体和Cys-C联合检测在肾病综合征中的临床意义[J]. 重庆医学, 2017, 46(7): 896-897, 900.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] Mathias TL, Albright KC, Boehme AK, et al. Cardiac function and short-term outcome in patients with acute ischemic stroke: a cross-sectional study[J]. J Cardiovasc Dis, 2013, 1(2): 26-29.
- [9] 于翔,温慧军. 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与胱抑素C及载脂蛋白B水平的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(4): 317-319.
- [10] 宋磊,高明. 胸腔积液联合血清MCP-1、sTREM-1对急性胰腺炎严重程度的早期评估价值[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(3): 299-305.
- [11] 夏英凯,杜怡峰,韩国哲,等. 急性脑梗死患者血清MCP-1水平的变化[J]. 山东医药, 2016, 56(1): 79-80.
- [12] 曾芳彦,彭夏培,肖敏,等. 急性脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者血清抗apoA-1 IgG、MMP-9水平变化及意义[J]. 山东医药, 2018, 58(37): 74-76.
- [13] 张建新,郝同琴,石金河,等. 慢性心力衰竭患者血清超敏C反应蛋白、胱抑素C、半乳糖凝集素-3水平变化与急性心力衰竭发作的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(16): 3965-3966.
- [14] Hughes PM, Allegrini PR, Rudin M, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency is protective in a murine stroke model[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22(3): 308-317.
- [15] 陈金,朱润秀,冯银铃,等. 颈内动脉急性闭塞致大面积脑梗死侧支循环建立及影响因素[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(1): 81-84.
- [16] Mathews PM, Levy E. Cystatin C in aging and in Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2016, 32: 38-50.
- [17] 赵丽,陈肇臻. 2型糖尿病合并急性脑梗死患者血清VE-cadherin和MCP-1的临床意义[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(4): 320-323.
- [18] 朱勇冬. 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[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(3): 233-236.
- [19] 王大力,赵晓晶,张江,等. 急性生理学及慢性健康状况评分II和美国国立卫生研究院卒中量表评分对急性脑梗死患者预后评估的价值[J]. 临床神经病学杂志, 2009, 22(4): 251-253.
- [20] 刘宵,王琳,任浩,等. 血清胱抑素C对急性脑梗死预后的预测价值[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(4): 387-390.

责任编辑:龚学民