

• 论著 •

基质金属蛋白酶 9 和胱抑素 C 水平与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究

高华¹, 李沛珊², 裴静¹, 王玉玲³, 杨新玲²

【摘要】 目的 分析基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 和胱抑素 C (Cys-C) 水平与急性脑梗死 (ACI) 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系。**方法** 选取 2016 年 1—9 月新疆医科大学第五附属医院神经内科收治的 ACI 患者 189 例作为观察组, 另选取同期于新疆医科大学第五附属医院体检健康者 80 例作为对照组。比较两组受试者一般资料和实验室检查指标, MMP-9、Cys-C 与 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系分析采用有序 Logistic 回归分析, 绘制 ROC 曲线以评价 MMP-9、Cys-C 对 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的预测价值。**结果** 两组受试者性别、年龄、高血压病史、空腹血糖 (FBG) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组患者 MMP-9、Cys-C 水平高于对照组 ($P<0.05$)。观察组患者中发现不稳定性颈动脉粥样硬化斑块较多者 83 例 (占 43.9%), 稳定性颈动脉粥样硬化斑块较多者 67 例 (占 35.5%), 无颈动脉粥样硬化斑块者 39 例 (占 20.6%)。有序 Logistic 回归分析结果显示, MMP-9、Cys-C 水平较低的 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性优于 MMP-9、Cys-C 水平较高者 ($P<0.05$)。绘制 ROC 曲线发现, MMP-9 预测 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的曲线下面积为 0.932 [95%CI (0.896, 0.968)], 最佳截断值为 7.96 mmol/L, 灵敏度为 1.000, 特异度为 0.750, 约登指数为 0.075; Cys-C 预测 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的曲线下面积为 0.794 [95%CI (0.732, 0.857)], 最佳截断值为 0.75 mmol/L, 灵敏度为 0.756, 特异度为 0.701, 约登指数为 0.457。**结论** MMP-9、Cys-C 水平与 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性有关, 二者对 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的预测价值均较高。

【关键词】 脑梗死; 斑块, 动脉粥样硬化; 基质金属蛋白酶 9; 胱抑素 C

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.01.009

高华, 李沛珊, 裴静, 等. 基质金属蛋白酶 9 和胱抑素 C 水平与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (1): 34-37. [www.syxf.net]

GAO H, LI P S, PEI J, et al. Relationship between MMP-9, Cys-C and carotid atherosclerotic plaques stability in patients with acute cerebral infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (1): 34-37.

Relationship between MMP-9, Cys-C and Carotid Atherosclerotic Plaques Stability in Patients with Acute Cerebral Infarction GAO Hua¹, LI Pei-shan², PEI Jing¹, WANG Yu-ling³, YANG Xin-ling²

1. Department of Neurology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

2. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, China

3. VIP Ward, Department of Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: YANG Xin-ling, E-mail: poplar862@sohu.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between MMP-9, Cys-C and carotid atherosclerotic plaques stability in patients with acute cerebral infarction. **Methods** From January to September 2016, a total of 189 patients with acute cerebral infarction were selected as observation group in the Department of Neurology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, meanwhile 80 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as control group. General information and laboratory examination results were compared between the two groups, relationship between MMP-9, Cys-C and carotid atherosclerotic plaques stability was analyzed by ordinal Logistic regression analysis, ROC curve

基金项目: 新疆医科大学科研创新基金 (XYDCX2015110)

1.830011 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第五附属医院神经内科

2.830063 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第二附属医院神经内科

3.830054 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院内科 VIP

通信作者: 杨新玲, E-mail: poplar862@sohu.com

was drawn to evaluate the predictive value of MMP-9 and Cys-C in predicting carotid atherosclerotic plaques stability. **Results** No statistically significant differences of gender, age, hypertension history or FBG was found between the two groups ($P>0.05$), while MMP-9 and Cys-C in observation group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$). Of observation group, 83 cases found mainly unstable carotid atherosclerotic plaques (accounting for 43.9%), 67 cases found mainly stable carotid atherosclerotic plaques (accounting for 35.5%), 39 cases did not found carotid atherosclerotic plaque (accounting for 20.6%). Ordinal Logistic regression analysis results showed that, carotid atherosclerotic plaques stability in acute cerebral infarction patients with reduced MMP-9 and Cys-C was statistically significantly better than that in acute cerebral infarction patients with elevated MMP-9 and Cys-C ($P<0.05$). ROC curve showed that, AUC of MMP-9 in predicting carotid atherosclerotic plaques stability in patients with acute cerebral infarction was 0.932 [95%CI (0.896, 0.968)], the optimum truncation value was 7.96 mmol/L, the sensitivity was 1.000, the specificity was 0.075, the Youden index was 0.075; AUC of Cys-C in predicting carotid atherosclerotic plaques stability in patients with acute cerebral infarction was 0.794 [95%CI (0.732, 0.857)], the optimum truncation value was 0.75 mmol/L, the sensitivity was 0.756, the specificity was 0.701, the Youden index was 0.457. **Conclusion** MMP-9 and Cys-C are significantly correlated with carotid atherosclerotic plaques stability in patients with acute cerebral infarction, have relatively high predictive value on carotid atherosclerotic plaques stability.

【Key words】 Brain infarction; Plaque, atherosclerotic; Matrix metalloproteinase 9; Cystatin C

急性脑梗死(ACI)是脑卒中的主要类型,其发病率、致残率和病死率均较高,已成为导致我国居民死亡的主要原因之一。颈动脉粥样硬化斑块不稳定性、斑块纤维帽破裂会导致血管管腔狭窄,进而引发ACI。研究表明,基质金属蛋白酶9(MMP-9)在动脉粥样硬化斑块形成过程中发挥着重要作用^[1-2]。也有研究表明,胱抑素C(Cys-C)可参与动脉粥样硬化斑块形成,是心脑血管疾病的独立危险因素^[3]。本研究旨在分析MMP-9和Cys-C水平与ACI患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1—9月新疆医科大学第五附属医院神经内科收治的ACI患者189例作为观察组,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[4]中的ACI诊断标准,并经颅脑磁共振成像(MRI)或CT检查确诊。纳入标准:(1)首次发病;(2)发病至入院时间<1周。排除标准:(1)存在心、肝、肾功能不全者;(2)存在恶性肿瘤、血液系统疾病、各种急慢性感染者;(3)存在自身免疫系统疾病者;(4)存在心肌梗死者;(5)近期服用免疫抑制剂、类激素、B族维生素、叶酸等药物者;(6)妊娠期、哺乳期妇女;(7)近2周内行外科手术或有创伤史者。另选取同期于新疆医科大学第五附属医院体检健康者80例作为对照组。本研究经新疆医科大学第五附属医院医学伦理委员会审核批准,受试者家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 收集所有受试者一般资料,包括性别、年龄、高血压病史。

1.2.2 实验室检查指标 采集所有受试者清晨空腹静脉

血2 ml,采用日立7600 120E全自动生化分析仪检测空腹血糖(FBG)、Cys-C水平;另采集所有受试者清晨空腹静脉血2 ml,2 000 r/min离心20 min,取上清液置于EP管中,于-80℃冰箱保存待测,采用酶联免疫吸附试验检测MMP-9水平,严格按照试剂盒说明书进行操作,试剂盒购自深圳欣博盛生物科技有限公司。

1.3 颈动脉粥样硬化斑块的检测及分类标准 采用美国HP-5500型彩色多普勒超声诊断仪检查所有受试者颈总动脉、颈内动脉及颈外动脉分支内膜中膜厚度(IMT),探头频率7~12 MHz,由超声科专业医生进行操作,当颈动脉内任一节段存在突进管腔的回声或IMT>0.15 cm则提示颈动脉粥样硬化斑块形成。参照文献[5]中的标准,将超声检查提示斑块不规则,表面不平,至少2个超声切面均探及斑块表面可见凹陷,凹陷缺损边缘回声减低,凹陷处有明确的边界,斑块表面缺损的长度和深度≥2 mm定义为不稳定性斑块;其余为稳定性斑块。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料分析采用 χ^2 检验;MMP-9、Cys-C对ACI患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的影响采用有序Logistic回归分析;绘制ROC曲线以评价MMP-9、Cys-C对ACI患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者一般资料比较 两组受试者性别、年龄、高血压病史、FBG比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者MMP-9、Cys-C水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表1)。

表 1 两组受试者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups							
组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	高血压 病史 [n (%)]	FBG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	MMP-9 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	Cys-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
对照组	80	53/27	65.8 \pm 7.3	61 (76.3)	5.69 \pm 1.13	8.44 \pm 2.66	0.80 \pm 0.21
观察组	189	120/69	66.1 \pm 6.1	148 (78.3)	5.50 \pm 1.96	15.32 \pm 5.24	0.92 \pm 0.50
$t(\chi^2)$ 值		0.795 ^a	0.347	0.592 ^a	0.811	11.143	2.069
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注: FBG=空腹血糖, MMP-9=基质金属蛋白酶 9, Cys-C=胱抑素 C; ^a 为 χ^2 值

2.2 观察组患者颈动脉粥样硬化斑块情况 观察组患者中发现不稳定性颈动脉粥样硬化斑块较多者 83 例 (占 43.9%), 稳定性颈动脉粥样硬化斑块较多者 67 例 (占 35.5%), 无颈动脉粥样硬化斑块者 39 例 (占 20.6%)。

2.3 MMP-9、Cys-C 对 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性影响的有序 Logistic 回归分析 将 MMP-9 (赋值: 实测值)、Cys-C (赋值: 实测值) 作为自变量, 将颈动脉粥样硬化斑块 (赋值: 不稳定性斑块=1, 稳定性斑块=2, 无斑块=3) 作为因变量进行有序 Logistic 回归分析, 结果显示, MMP-9、Cys-C 水平较低的 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性优于 MMP-9、Cys-C 水平较高者 ($P<0.05$, 见表 2)。

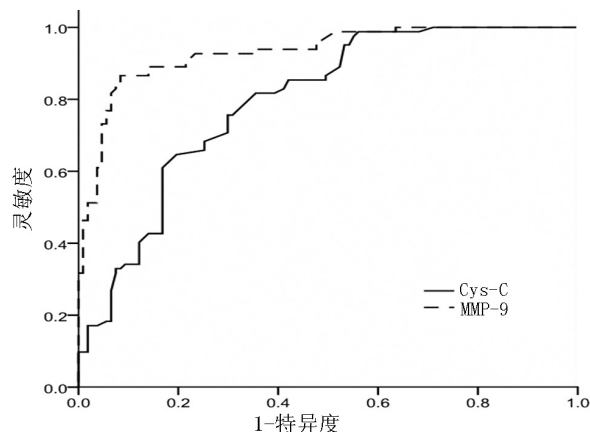
表 2 MMP-9、Cys-C 水平与 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性关系的有序 Logistic 回归分析

Table 2 Ordinal Logistic regression on relationship between MMP-9, Cys-C and carotid atherosclerotic plaques stability in patients with ACI

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
常数项 1	-7.420	1.109	44.786	<0.001	-
常数项 2	-4.910	1.028	22.829	<0.001	-
MMP-9	-0.278	0.028	98.188	<0.001	0.757 (0.716, 0.800)
Cys-C	-1.860	0.525	12.534	<0.001	0.156 (0.056, 0.436)

注: “-” 表示无相关数据

2.4 MMP-9、Cys-C 预测 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的 ROC 曲线 绘制 ROC 曲线发现, MMP-9 预测 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的曲线下面积为 0.932 [95%CI (0.896, 0.968)], 最佳截断值为 7.96 mmol/L, 灵敏度为 1.000, 特异度为 0.750, 约登指数为 0.075; Cys-C 预测 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的曲线下面积为 0.794 [95%CI (0.732, 0.857)], 最佳截断值为 0.75 mmol/L, 灵敏度为 0.756, 特异度为 0.701, 约登指数为 0.457, 见图 1。



注: Cys-C=胱抑素 C, MMP-9=基质金属蛋白酶 9

图 1 MMP-9、Cys-C 预测 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve for MMP-9 and Cys-C in predicting carotid atherosclerotic plaques stability in patients with acute cerebral infarction

3 讨论

ACI 患者起病急, 病情进展迅速, 其发生发展与颈动脉粥样硬化斑块稳定性密切相关。研究表明, 不稳定性斑块是以脂质为主的软斑块, 表面多有溃疡或斑块内出血, 易引发急性缺血性事件 [6-7]。

MMP-9 是一种炎症反应标志物, 是分解细胞外基质的蛋白酶, 作用底物包括 IV 型、V 型明胶原, 其中 V 型明胶原酶是组成纤维帽及粥样斑块底膜的重要物质。研究表明, MMP-9 可参与动脉粥样硬化斑块的形成 [8-10], 使 V 型明胶原酶原进入平滑肌细胞, 加速动脉粥样硬化斑块破裂 [11]; 通过分解血管壁细胞外基质而促进管壁平滑肌细胞由中膜迁移至内膜, 促进细胞外基质分解, 进而加重血管内皮细胞功能损伤 [12]。也有研究表明, MMP-9 可破坏覆盖在斑块表层的纤维帽, 使斑块稳定性降低, 易损性增加, 进而导致血栓形成、血栓机化 [13]。Cys-C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 可作为早期检测肾功能的指标之一。研究表明, Cys-C 参与了动脉粥样硬化斑块的形成 [14], 是 ACI 的危险因素之一 [15]。也有研究表明, ACI 患者 Cys-C 水平较高, 且 Cys-C 水平与动脉粥样硬化有关 [16-17]。

本研究结果显示, 观察组患者 MMP-9、Cys-C 水平高于对照组, 与既往研究结果一致 [18-19], 提示多数 ACI 患者 MMP-9、Cys-C 水平较高; 观察组患者发现不稳定性颈动脉粥样硬化斑块较多者占 43.9%, 提示多数 ACI 患者存在不稳定性颈动脉粥样硬化斑块; 有序 Logistic 回归分析结果显示, Cys-C、MMP-9 水平较低的 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性优于 Cys-C、

MMP-9 水平较高者,提示 Cys-C、MMP-9 水平与 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性有关;绘制 ROC 曲线发现, MMP-9 预测 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的曲线下面积为 0.932 [95%CI (0.896, 0.968)], Cys-C 预测 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的曲线下面积为 0.794 [95%CI (0.732, 0.857)], 提示 MMP-9、Cys-C 水平对 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的预测价值较高。

综上所述, MMP-9、Cys-C 水平与 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性有关,二者对 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的预测价值均较高。但本研究随访时间较短,所得结果结论仍有待进一步研究证实。

作者贡献: 杨新玲进行文章的构思与设计,对文章整体负责,监督管理;高华、李沛珊进行研究的实施与可行性分析,数据收集、整理、分析,进行论文的修订;高华、李沛珊撰写论文;裴静进行结果分析与解释,进行英文的修订;王玉玲负责文章的质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LENGLET S, THOMAS A, CHAURAND P, et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinases in atherosclerotic plaques [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107 (3): 409-416. DOI: 10.1160/TH11-10-0717.
- [2] KUNTE H, KUNTE G, BUSCH M A, et al. Differences in carotid plaque content of macrophages, T cells and MMP-9 between patients with embolic and hemodynamic cerebral ischemia due to symptomatic carotid stenosis [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211 (2): 456-460. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.005.
- [3] 周明锴, 程倚萌. 急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸与胱抑素 C 水平相关性分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16 (5): 24-25. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2013.05.012.
- [4] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.025.
- [5] MATHIESEN E B, BØNAA K H, JOAKIMSEN O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study [J]. *Circulation*, 2001, 103 (17): 2171-2175.
- [6] 张作念, 王志晔, 顾伟, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究 [J]. *重庆医学*, 2016, 45 (10): 1375-1377. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.025.
- [7] PRATI P, TOSETTO A, CASAROLI M, et al. Carotid plaque morphology improves stroke risk prediction: usefulness of a new ultrasonographic score [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 31 (3): 300-304. DOI: 10.1159/000320852.
- [8] 包秋红, 曹中朝. 老年单纯收缩期高血压颈动脉重构与脉压及基质金属蛋白酶-9 的相关性研究 [J]. *疑难病杂志*, 2012, 11 (5): 348-350. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2012.05.009.
- [9] 解冰川, 李艳敏, 王彦永, 等. MMP-9 及 hs-CRP 与动脉粥样硬化、脑卒中关系的研究进展 [J]. *临床误诊误治*, 2013, 26 (5): 97-100. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2013.05.038.
- [10] 项丽娜, 谢聃, 张拥波, 等. 脑梗死急性期血清超敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶-9 水平与梗死类型的关系 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13 (8): 831-833. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.08.013.
- [11] 马岩萍, 徐新娟, 赵芳, 等. 基质金属蛋白酶基因多态性与原发性高血压伴颈动脉粥样病变相关性研究 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25 (2): 117-120.
- [12] 王金树, 王力军, 陈步巍, 等. 急性脑梗死患者 MMP-9、hsCRP、IL-6 与颈动脉粥样硬化斑块关系的临床评价 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13 (15): 1765-1767. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2015.15.026.
- [13] 张丽丽, 王会奇, 脱厚珍, 等. 脑血管病急性期 MMP-9、IL-6 和 IL-10 水平变化的研究 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2014, 21 (6): 407-409, 413. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2014.06.007.
- [14] BRUNETTI N D, PELLEGRINO P L, CORREALE M, et al. Acute phase proteins and systolic dysfunction in subjects with acute myocardial infarction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, 26 (3): 196-202. DOI: 10.1007/s11239-007-0088-7.
- [15] SELIGER S L, LONGSTRETH W T Jr, KATZ R, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 (12): 3721-3727. DOI: 10.1681/ASN.2005010006.
- [16] 汪飞, 廖庆红, 赵守才, 等. 急性脑梗死患者血清 Cyst-C 水平变化及其与 TOAST 分型关系的研究 [J]. *卒中与神经疾病*, 2012, 19 (3): 149-152. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2012.03.006.
- [17] 巴庆华, 韩卓娅, 冯树涛, 等. 急性期脑梗死患者血清胱抑素 C 水平与 TOAST 分型的关系 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 15 (22): 17-19.
- [18] 潘伟, 常万生, 王永红, 等. 血清基质蛋白酶 9 和胱抑素 C 水平与脑梗死病变程度的相关性 [J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20 (7): 28-30, 37. DOI: 10.7619/jcmp.201607008.
- [19] 柳丰慧, 张可帅. 血清白介素 6、基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶抑制剂 1、超敏 C 反应蛋白及神经生长因子水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25 (1): 35-38. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.01.009.

(收稿日期: 2017-09-09; 修回日期: 2017-12-20)

(本文编辑: 李洁晨)