



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶 2 与垂体瘤卒中及垂体瘤头痛的关系研究

金涛¹, 周跃飞², 王晰³, 杨西爱⁴, 陈鹤鸣⁵

【摘要】 背景 垂体瘤卒中发病急、症状严重、病情进展快,其发病率为 10%~15%,且近年呈升高趋势,但是针对其发生发展机制的研究尚处于起步阶段,且分子机制尚未明确;另外,头痛虽是垂体瘤的常见症状,但并非发生于所有患者,其分子机制也尚未明确。目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)-9、MMP-2 与垂体瘤卒中及垂体瘤头痛的关系,以为临床诊疗提供参考。方法 选取 2010 年 1 月—2018 年 5 月在安康市中心医院进行手术治疗的 100 例垂体瘤患者的病理组织标本,其中出现头痛 67 例,未出现头痛 33 例。根据垂体瘤卒中发生情况分为观察组(发生垂体瘤卒中)和对照组(未发生垂体瘤卒中),各 50 例。比较观察组与对照组及头痛、非头痛的垂体瘤患者 VEGF、MMP-9、MMP-2 的免疫反应评分(IRS)。采用 Spearman 秩相关分析探讨垂体瘤卒中及垂体瘤头痛患者 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 之间的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)以分析 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 对垂体瘤卒中的预测价值。结果 观察组 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 均高于对照组($P < 0.05$)。Spearman 秩相关分析结果显示,垂体瘤卒中患者 VEGF 的 IRS 与 MMP-9、MMP-2 的 IRS 均呈正相关(r_s 值分别为 0.433、0.319, P 值均 < 0.05),MMP-9 的 IRS 与 MMP-2 的 IRS 呈正相关($r_s=0.471$, $P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 预测垂体瘤卒中的曲线下面积(AUC)分别为 0.839 [95%CI (0.754, 0.924)]、0.954 [95%CI (0.914, 0.993)]、0.918 [95%CI (0.862, 0.973)]。MMP-9 的 IRS 预测垂体瘤卒中的 AUC 大于 VEGF 的 IRS ($Z=2.672$, $P=0.008$)。头痛的垂体瘤患者 VEGF、MMP-9 的 IRS 均高于非头痛的垂体瘤患者($P < 0.05$)。Spearman 秩相关分析结果显示,垂体瘤头痛患者 VEGF 的 IRS 与 MMP-9、MMP-2 的 IRS 均呈正相关(r_s 值分别为 0.528、0.393, P 值均 < 0.05),MMP-9 的 IRS 与 MMP-2 的 IRS 呈正相关($r_s=0.603$, $P < 0.05$)。结论 VEGF 与 MMP-9、MMP-2 可能协同参与了垂体瘤卒中的发生过程,抗 VEGF 治疗、抑制 MMP-9 与 MMP-2 或许成为预防垂体瘤卒中的潜在方法;垂体瘤头痛可能与 VEGF、MMP-9、MMP-2 的相互作用有关。

【关键词】 垂体瘤; 垂体瘤卒中; 头痛; 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶

【中图分类号】 R 736.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.031

金涛, 周跃飞, 王晰, 等. 血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶 2 与垂体瘤卒中及垂体瘤头痛的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (3): 52-57, 67. [www.syxnf.net]

JIN T, ZHOU Y F, WANG X, et al. Relationships between VEGF, MMP-9, MMP-2 and pituitary apoplexy and pituitary tumor headache [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (3): 52-57, 67.

Relationships between VEGF, MMP-9, MMP-2 and Pituitary Apoplexy and Pituitary Tumor Headache JIN Tao¹, ZHOU Yuefei², WANG Xi³, YANG Xia⁴, CHEN Heming⁵

1. Department of Neurosurgery, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, China

2. Department of Neurosurgery, Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710000, China

3. Department of Pathology, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, China

4. Department of Neurology, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, China

5. Department of Endocrinology, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, China

Corresponding author: CHEN Heming, E-mail: chenheming_xb@yeah.net

【Abstract】 **Background** Pituitary apoplexy is characterized as acute onset, severe symptoms, rapid progress, and its incidence rate which has been increasing in recent years is 10%-15%. However, the research on its mechanism of occurrence and development is still in infancy and its molecular mechanism is not yet clear. In addition, although headache is a common

基金项目: 陕西省重点研发计划一般项目—社会发展领域 (2017SF-219)

1.725000 陕西省安康市中心医院神经外科 2.710000 陕西省西安市, 第四军医大学西京医院神经外科 3.725000 陕西省安康市中心医院病理科 4.725000 陕西省安康市中心医院神经内科 5.725000 陕西省安康市中心医院内分泌科

通信作者: 陈鹤鸣, E-mail: chenheming_xb@yeah.net

symptom of pituitary tumor, it does not occur in all patients, and its molecular mechanism is not clear either. **Objective** To investigate the relationships between vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase (MMP)-9, MMP-2 and pituitary apoplexy and pituitary tumor headache, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Pathological tissue specimens of 100 patients with pituitary tumor underwent surgery in Ankang Central Hospital from January 2010 to May 2018 were collected, and there were 67 patients with headache and 33 patients without headache. According to the incidence of pituitary apoplexy, they were divided into observation group and control group, with 50 cases in each group. The immune response score (IRS) of VEGF, MMP-9 and MMP-2 in observation group and control group and the patients with or without pituitary tumor headache were compared. The correlations among IRS of VEGF, MMP-9 and MMP-2 in patients with pituitary apoplexy and pituitary tumor headache were respectively analyzed according to Spearman rank correlation analysis, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive values of IRS of VEGF, MMP-9 and MMP-2 for pituitary apoplexy. **Results** The IRS of VEGF, MMP-9 and MMP-2 in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that, the IRS of VEGF in patients with pituitary apoplexy was positively correlated with that of MMP-9 and MMP-2 (r_s value was 0.433, 0.319, respectively, $P < 0.05$), and there was also positive correlation between the IRS of MMP-9 and that of MMP-2 ($r_s=0.471$, $P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that, the area under the curve (AUC) of IRS of VEGF, MMP-9 and MMP-2 in the prediction of pituitary apoplexy was 0.839 [95%CI (0.754, 0.924)], 0.954 [95%CI (0.914, 0.993)], 0.918 [95%CI (0.862, 0.973)], respectively. AUC in the prediction of pituitary apoplexy of IRS of MMP-9 was larger than that of VEGF ($Z=2.672$, $P=0.008$). The IRS of VEGF and MMP-9 in headache patients with pituitary tumor were significantly higher than those without headache ($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that, the IRS of VEGF in patients with pituitary tumor headache was positively correlated with that of MMP-9 and MMP-2 (r_s value was 0.528, 0.393, respectively, $P < 0.05$), and there was also a positive correlation between the IRS of MMP-9 and that of MMP-2 ($r_s=0.603$, $P < 0.05$). **Conclusion** VEGF, MMP-9 and MMP-2 may be collaboratively involved in the occurrence of pituitary apoplexy. Anti-VEGF therapy and inhibition of MMP-9 and MMP-2 may be potential methods to prevent pituitary apoplexy. The increased expression of VEGF and MMP-9 may be related to pituitary tumor headache.

【Key words】 Pituitary tumor; Pituitary apoplexy; Headache; Vascular endothelial growth factors; Matrix metalloproteinase

近年垂体瘤发病率逐渐升高,其可引发头痛、内分泌失调等症状;垂体瘤卒中是垂体瘤梗死或出血所导致的一组综合征,具有发病急、症状严重、病情进展快的特点^[1]。目前,垂体瘤卒中的发生发展机制仍未完全明确。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)不仅可介导血管新生,还可促进内皮细胞迁移、增加血管通透性并参与肿瘤细胞的侵袭及迁移^[2];基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)-9和MMP-2对基膜具有较强的降解作用,与多种恶性肿瘤的浸润和迁移有关^[3]。头痛虽是垂体瘤及垂体瘤卒中的共有症状,但并非发生于所有患者^[4]。本研究分析VEGF、MMP-9、MMP-2与垂体瘤卒中及垂体瘤头痛的关系,以为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年1月—2018年5月在安康市中心医院进行手术治疗的100例垂体瘤患者的病理组织标本。患者纳入标准:(1)经影像学检查显示鞍区占位病变,且经病理学检查确诊为垂体瘤;(2)首次接受手术。排除标准:(1)临床资料不全者;(2)既往有神经性头痛、血管性头痛等其他明确病因所致慢性头痛者;(3)其他部位、系统肿瘤患者;(4)既往接

受激素治疗者;(5)严重心、肝、肾、肺等脏器功能衰竭者;(6)凝血功能障碍者。根据垂体瘤卒中发生情况将所有患者分为观察组(发生垂体瘤卒中)和对照组(未发生垂体瘤卒中),各50例。两组患者性别、年龄、病理类型、腺瘤分型、头痛发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。本研究经安康市中心医院伦理委员会审核批准(编号:论201806),并获得患者或家属知情同意。

1.2 垂体瘤卒中的诊断标准^[5] 出现新发头痛症状或原有头痛症状加重,或突发恶心呕吐、视功能障碍、眼肌麻痹甚至意识不清等症状;CT、磁共振成像(MRI)等影像学检查显示鞍区占位病变且密度不均;术中在瘤内见陈旧性出血或坏死组织。

1.3 方法

1.3.1 VEGF、MMP-9、MMP-2免疫组织化学染色方法 取石蜡包埋的垂体瘤标本进行连续切片,厚度为4 μm ,隔5取1,每个肿瘤组织取9张切片后随机取其中3张,分别进行VEGF、MMP-9、MMP-2免疫组织化学染色:将肿瘤组织切片经二甲苯常规脱蜡、乙醇溶液透明,经3%过氧化氢去除过氧化物酶,而后分别滴加I抗(分别为兔抗人VEGF多克隆抗体、鼠抗人

表 1 两组患者一般资料比较
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)	病理类型 [n (%)]					腺瘤分型 [n (%)]			头痛 [n (%)]
				无功能垂 体腺瘤	促性腺激素 细胞腺瘤	泌乳素细 胞腺瘤	生长激素 细胞腺瘤	多功能细 胞腺瘤	微腺瘤 (< 1 cm)	大腺瘤 (1~3 cm)	巨大腺瘤 (> 3 cm)	
对照组	50	32/18	52.5 ± 4.2	15 (30.0)	13 (26.0)	10 (20.0)	9 (18.0)	3 (6.0)	20 (40.0)	14 (28.0)	16 (32.0)	30 (60.0)
观察组	50	33/17	52.5 ± 3.5	12 (24.0)	11 (22.0)	10 (20.0)	9 (18.0)	8 (16.0)	16 (32.0)	15 (30.0)	19 (38.0)	37 (74.0)
χ^2 (t) 值		0.044	-0.052 ^a			2.773				0.736		2.216
P 值		0.834	0.959			0.597				0.692		0.137

注：^a为 t 值

MMP-9 多克隆抗体、鼠抗人 MMP-2 多克隆抗体），反应过夜后滴加 II 抗，再进行 DAB 染色、苏木素复染，最后在光镜下观察染色结果。

1.3.2 免疫反应评分 (immunoreactive score, IRS) [6] 分别对 VEGF、MMP-9、MMP-2 免疫组织化学染色强度进行评分：无着色为 0 分，淡黄色为 1 分，棕黄色为 2 分，棕褐色为 3 分。其中阳性染色范围评分：每张切片中随机选择 5 个视野 (×400)，计数 100 个肿瘤细胞并统计阳性细胞数，5 个视野平均阳性细胞数即该片阳性细胞百分比，随后进行记分 (<5% 记 0 分, 5%~25% 记 1 分, 26%~50% 记 2 分, 51%~75% 记 3 分, >75% 记 4 分)。IRS= 染色强度评分 × 染色范围评分。

1.4 观察指标 (1) 观察两组 VEGF、MMP-9、MMP-2 免疫组织化学染色情况，并比较两组 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS。(2) 根据患者垂体瘤头痛发生情况分为头痛 67 例和非头痛 33 例，比较头痛和非头痛的垂体瘤患者 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS。

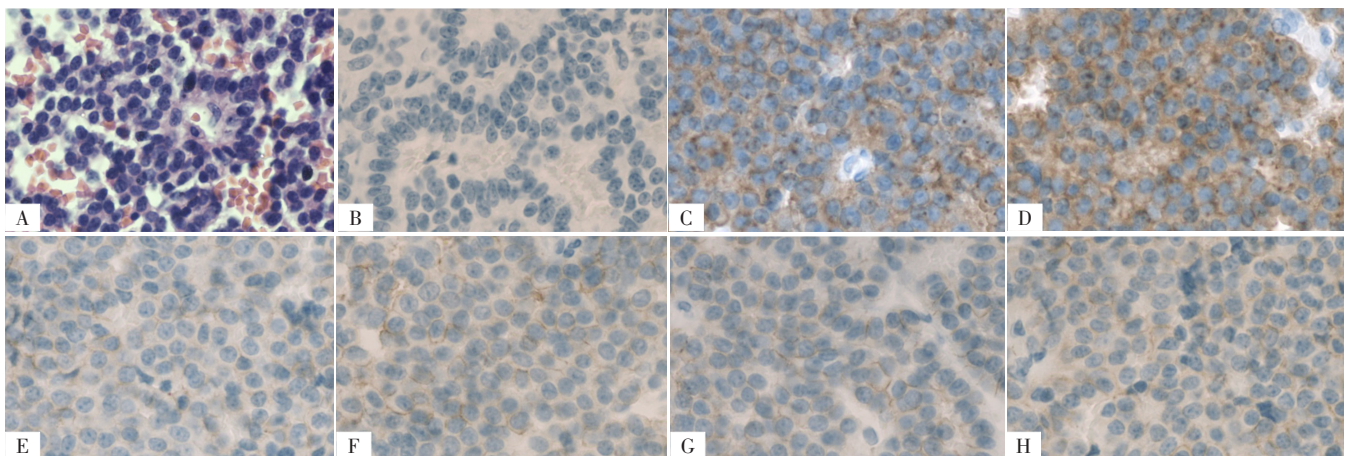
1.5 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验；

符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；垂体瘤卒中及垂体瘤头痛患者 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 之间的关系采用 Spearman 秩相关分析；绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线以分析 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 对垂体瘤卒中的预测价值，各曲线下面积 (AUC) 的比较采用 Hanley-McNeil 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组垂体瘤标本的 VEGF、MMP-9、MMP-2 免疫组织化学染色情况 垂体瘤标本 HE 染色见图 1A。与免疫组织化学染色阴性对照 (见图 1B) 比较，VEGF、MMP-9、MMP-2 免疫组织化学阳性染色均呈棕黄色，主要表达于肿瘤细胞胞质，且观察组 VEGF、MMP-9、MMP-2 的染色强度高于对照组，见图 1C~H。

2.2 观察组和对照组 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 比较 观察组 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 均高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。



注：A 为垂体瘤标本 HE 染色；B 为免疫组织化学染色阴性对照；C 为对照组血管内皮生长因子 (VEGF) 免疫组织化学染色结果；D 为观察组 VEGF 免疫组织化学染色结果；E 为对照组基质金属蛋白酶 (MMP)-9 免疫组织化学染色结果；F 为观察组 MMP-9 免疫组织化学染色结果；G 为对照组 MMP-2 免疫组织化学染色结果；H 为观察组 MMP-2 免疫组织化学染色结果

图 1 观察组和对照组患者垂体瘤标本的 VEGF、MMP-9、MMP-2 免疫组织化学染色情况 (×400)

Figure 1 The immunohistochemical staining condition of VEGF, MMP-9 and MMP-2 in pituitary tumor specimens of observation group and control group

表2 两组 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 比较 [M(Q₁, Q₃), 分]
Table 2 Comparison of IRS of VEGF, MMP-9, MMP-2 between the two groups

组别	例数	VEGF	MMP-9	MMP-2
对照组	50	3 (3, 3)	2 (0, 3)	3 (0, 3)
观察组	50	4 (4, 4)	4 (4, 6)	4 (4, 4)
Z 值		-6.291 ^a	-8.065 ^a	-7.636 ^a
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: VEGF= 血管内皮生长因子, MMP= 基质金属蛋白酶

2.3 垂体瘤卒中患者 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 相关性分析 Spearman 秩相关分析结果显示, 垂体瘤卒中患者 VEGF 的 IRS 与 MMP-9、MMP-2 的 IRS 均呈正相关 (r_s 值分别为 0.433、0.319, P 值均 < 0.05), MMP-9 的 IRS 与 MMP-2 的 IRS 呈正相关 ($r_s=0.471$, $P < 0.05$), 见图 2。

2.4 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 对垂体瘤卒中的预测价值 ROC 曲线分析结果显示, VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 预测垂体瘤卒中的 AUC 分别为 0.839 [95%CI (0.754, 0.924)]、0.954 [95%CI (0.914, 0.993)]、0.918 [95%CI (0.862, 0.973)]。MMP-9 的 IRS 预测垂体瘤卒中的 AUC 大于 VEGF 的 IRS, 差异有统计学意义 ($Z=2.672$, $P=0.008$); 而 VEGF 的 IRS 与 MMP-2 的 IRS 及 MMP-9 的 IRS 与 MMP-2 的 IRS 预测垂体瘤卒中的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ($Z=1.630$, $P=0.103$; $Z=1.172$, $P=0.241$), 见表 3、图 3。

2.5 头痛与非头痛的垂体瘤患者 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 比较 头痛的垂体瘤患者 VEGF、MMP-9 的 IRS 均高于非头痛的垂体瘤患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但头痛与非头痛的垂体瘤患者 MMP-2 的 IRS 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

2.6 垂体瘤头痛患者 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 间的相关性分析 Spearman 秩相关分析结果显示, 垂体瘤头痛患者 VEGF 的 IRS 与 MMP-9、MMP-2 的 IRS 均

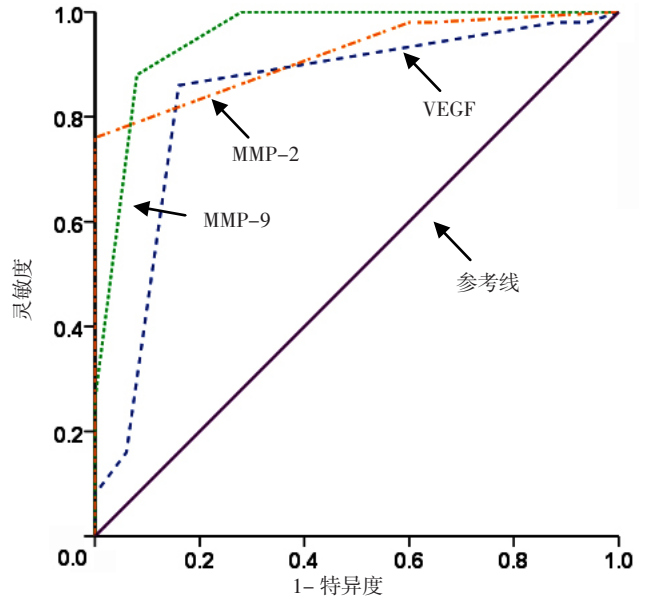


图3 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 预测垂体瘤卒中的 ROC 曲线
Figure 3 ROC curve of IRS of VEGF, MMP-9 and MMP-2 in predicting pituitary apoplexy

表3 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 对垂体瘤卒中的预测价值
Table 3 Predictive value of IRS of VEGF, MMP-9 and MMP-2 in pituitary apoplexy

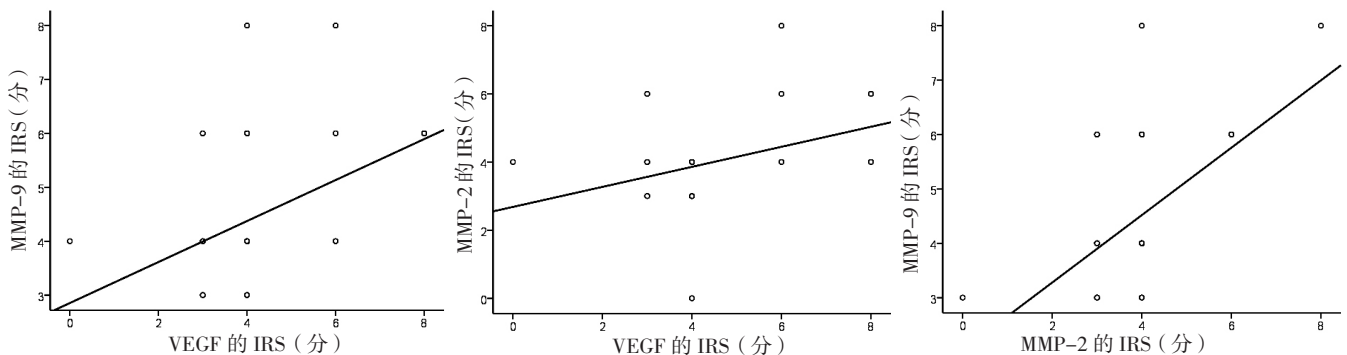
变量	AUC (95%CI)	P 值	最佳截断值 (分)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
VEGF 的 IRS	0.839 (0.754, 0.924)	< 0.001	3.50	86	84
MMP-9 的 IRS	0.954 (0.914, 0.993)	< 0.001	3.50	88	92
MMP-2 的 IRS	0.918 (0.862, 0.973)	< 0.001	3.50	76	100

注: AUC= 曲线下面积, IRS= 免疫反应评分

呈正相关 (r_s 值分别为 0.528、0.393, P 值均 < 0.05), MMP-9 的 IRS 与 MMP-2 的 IRS 呈正相关 ($r_s=0.603$, $P < 0.05$), 见图 4。

3 讨论

垂体瘤为常见颅内肿瘤, 发病率为 10%~15%, 且近年呈升高趋势^[7]。垂体瘤梗死或出血可导致垂体瘤卒中, 患者表现为突发头痛或原有头痛症状加重、视觉



注: IRS= 免疫反应评分

图2 垂体瘤卒中患者 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 间关系的散点图
Figure 2 Scatter plot of correlation between IRS of VEGF, MMP-9 and MMP-2 in patients with pituitary apoplexy

表 4 头痛与非头痛的垂体瘤患者 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 比较 [M(Q₁, Q₃), 分]

Table 4 Comparison of IRS of VEGF, MMP-9 and MMP-2 between headache and non-headache patients with pituitary tumor

组别	例数	VEGF 的 IRS	MMP-9 的 IRS	MMP-2 的 IRS
头痛的垂体瘤患者	67	4 (3, 4)	4 (2, 4)	3 (3, 4)
非头痛的垂体瘤患者	33	3 (3, 4)	2 (2, 4)	3 (0, 4)
Z 值		3.996	2.586	1.672
P 值		< 0.001	0.010	0.094

障碍等,甚至昏迷或死亡^[8]。目前,关于垂体瘤卒中的研究多围绕诱发因素、治疗方法等,针对其发生发展机制的研究尚处于起步阶段,其分子机制尚未明确^[9]。

VEGF 不仅能够通过促进血管内皮细胞增殖而促进血管生成,还具有促进内皮细胞迁移、增加血管通透性的生物学效应,因此其是肿瘤细胞侵袭和转移的促进因素,并且也参与了垂体瘤的侵袭过程^[10-12]。MMP 是调节细胞外基质降解的重要酶系,其中 MMP-9 对基膜的降解能力较强,其高表达不仅与多种恶性肿瘤的浸润和转移密切相关^[13],也与垂体瘤免疫逃逸有关^[14],而且 VEGF 可能协同参与了垂体瘤卒中的发生过程^[10];MMP-2 对 IV 型胶原蛋白具有特异性降解作用,而 IV 型胶原蛋白为细胞外基质的主要组成成分^[15]。有研究表明,MMP-9 和 MMP-2 在垂体瘤蝶窦侵袭、海绵窦侵袭中均发挥了重要作用^[6, 16-18],且二者可能是垂体瘤卒中的危险因素^[19-20]。由于 VEGF、MMP-9 和 MMP-2 均与肿瘤血管的通透性及不稳定性有关,且可能均参与了垂体瘤卒中的发生,因此推测 VEGF 与 MMP-9 和 MMP-2 可能协同参与了垂体瘤卒中的发生发展。

本研究结果显示,观察组 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 均高于对照组,表明 VEGF、MMP-9、MMP-2 可能参与了垂体瘤卒中的发生过程。Spearman 秩相关分析结果显示,垂体瘤卒中患者 VEGF 的 IRS 与 MMP-9、MMP-2 的 IRS 均呈正相关,MMP-9 的 IRS 与

MMP-2 的 IRS 呈正相关,提示 MMP-9、MMP-2 可能与 VEGF 协同发挥了促进肿瘤血管新生及破坏新生血管基底膜的作用,进而导致垂体瘤卒中的发生^[6]。于明圣等^[6]研究表明,垂体瘤卒中患者 VEGF、MMP-9 的阳性表达水平高于非垂体瘤卒中患者,且二者呈正相关,本研究结果与之一致;VEGF 可能通过与 Endocan 的正反馈机制协同促进了垂体瘤的发展^[21],并通过诱导 MMP-9 表达共同参与了垂体瘤卒中的发生过程^[6]。本研究结果还显示,MMP-9 的 IRS 预测垂体瘤卒中的 AUC 大于 VEGF 的 IRS,提示 MMP-9 对垂体瘤卒中患者具有较高的预测价值。

垂体瘤卒中患者因出血、梗死、水肿导致垂体瘤快速扩张,进而引发头痛、恶心、视力异常等症状,其发生率可分别达 87%、80%、34%~56%,高于非垂体瘤卒中患者^[4];然而,仍有部分垂体瘤患者,无论是否发生垂体瘤卒中均无明显头痛等症状,且其分子机制尚不明确^[4]。本研究结果显示,头痛的垂体瘤患者 VEGF、MMP-9 的 IRS 高于非头痛的垂体瘤患者,分析原因为:VEGF、MMP-9 不仅参与了垂体瘤的形成、迁移及浸润^[5, 22-23],且 VEGF 可进一步诱导 MMP-9 表达而导致血管通透性增加、卒中后血肿增大或水肿加剧等^[24-26],因此可能进一步诱发或加重头痛。本研究结果还显示,垂体瘤头痛患者 VEGF 的 IRS 与 MMP-9、MMP-2 的 IRS 均呈正相关,MMP-9 的 IRS 与 MMP-2 的 IRS 呈正相关,提示垂体瘤头痛可能与 VEGF、MMP-9、MMP-2 的相互作用有关。

综上所述,VEGF 与 MMP-9、MMP-2 可能协同参与了垂体瘤卒中的发生过程,抗 VEGF 治疗、抑制 MMP-9 与 MMP-2 或许可成为预防垂体瘤卒中的潜在方法;垂体瘤头痛可能与 VEGF、MMP-9、MMP-2 的相互作用有关。但本研究样本量较少,且对于 VEGF、MMP-9、MMP-2 的表达情况仅限于病理学层面,未来将采用聚合酶链式反应 (PCR) 及 Western blotting 等方法进一步验证上述因子在垂体瘤病理组织中的转录及表

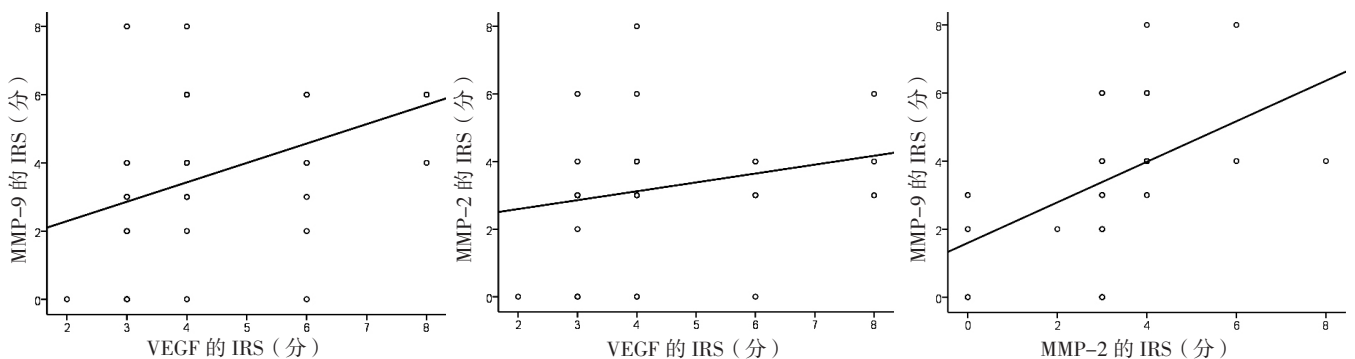


图 4 垂体瘤头痛患者 VEGF、MMP-9、MMP-2 的 IRS 间关系的散点图

Figure 4 Scatter plot of correlation between IRS of VEGF, MMP-9 and MMP-2 in patients with pituitary tumor headache

达情况,且还需进行动物实验进一步验证结论。

作者贡献:金涛、陈鹤鸣进行文章的构思与设计,并对文章整体负责、监督管理;陈鹤鸣进行研究的实施与可行性分析;金涛、王晰、陈鹤鸣进行数据收集、整理、分析;周跃飞进行结果分析与解释;金涛撰写论文,并进行论文的修订;杨西爱负责文章的质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ZIJLKER H, SCHAGEN S, WIT J M, et al. Pituitary adenoma apoplexy in an adolescent: a case report and review of the literature [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9 (3): 265-273. DOI: 10.4274/jcrpe.4420.
- [2] DONG G, LIN X H, LIU H H, et al. Intermittent hypoxia alleviates increased VEGF and pro-angiogenic potential in liver cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18 (2): 1831-1839. DOI: 10.3892/ol.2019.10486.
- [3] KRIEGHOFF-HENNING E, FOLKERTS J, PENZKOFER A, et al. Cancer—an overview [J]. *Med Monatsschr Pharm*, 2017, 40 (2): 48-54.
- [4] 金勇, 金鑫, 田沁森, 等. 垂体瘤卒中的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34 (4): 378-379.
- [5] 赵华, 徐洋洋, 鹿向东, 等. Ki-67、PTTG、VEGF与垂体瘤卒中的相关性 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2014 (5): 82-85, 91. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2013.695.
ZHAO H, XU Y Y, LU X D, et al. Correlation among Ki-67, PTTG, VEGF and pituitary apoplexy [J]. *Journal of Shandong University (Health Science)*, 2014 (5): 82-85, 91. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2013.695.
- [6] 于明圣, 阎晓玲, 张学斌, 等. Endocan、VEGF、MMP-9在卒中垂体瘤中的表达及意义 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17 (3): 222-226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.03.002.
YU M S, YAN X L, ZHANG X B, et al. Expressions of endocan, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 and their significances in pituitary adenomas apoplexy [J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2018, 17 (3): 222-226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.03.002.
- [7] GOYAL P, UTZ M, GUPTA N, et al. Clinical and imaging features of pituitary apoplexy and role of imaging in differentiation of clinical mimics [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2018, 8 (2): 219-231. DOI: 10.21037/qims.2018.03.08.
- [8] SIVARAJU L, HEGDE V S, KIRAN N A, et al. Pituitary apoplexy presenting as a peripheral rim enhancing parasellar mass lesion with dural enhancement along the tentorium [J]. *Neuroradiol J*, 2017, 30 (6): 561-567. DOI: 10.1177/1971400917690765.
- [9] CULPIN E, CRANK M, IGRA M, et al. Pituitary tumour apoplexy within prolactinomas in children: a more aggressive condition? [J]. *Pituitary*, 2018, 21 (5): 474-479. DOI: 10.1007/s11102-018-0900-8.
- [10] 于明圣. Endocan、VEGF、MMP-9与垂体瘤卒中的相关性 [D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [11] CANCEMI P, BUTTACAVOLI M, ROZ E, et al. Expression of alpha-enolase (ENO1), myc promoter-binding protein-1 (MBP-1) and matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) reflect the nature and aggressiveness of breast tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (16): 3952. DOI: 10.3390/ijms20163952.
- [12] 毛建辉, 孙昭胜, 郭洪, 等. VEGF/PTEN及下游信号通路在侵袭性垂体瘤中的表达及其临床意义 [J]. *武警医学*, 2019, 30 (10): 866-869.
MAO J H, SUN Z S, GUO H, et al. Expressions of VEGF, PTEN, and downstream signaling pathways in invasive pituitary adenomas [J]. *Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Forces*, 2019, 30 (10): 866-869.
- [13] WANG J J, ZHANG N, PENG M G, et al. p85 α inactivates MMP-2 and suppresses bladder cancer invasion by inhibiting MMP-14 transcription and TIMP-2 degradation [J]. *Neoplasia*, 2019, 21 (9): 908-920. DOI: 10.1016/j.neo.2019.07.007.
- [14] CHEN Z, LI Z Z, CHANG Y W, et al. Relationship between NF- κ B, MMP-9, and MICA expression in pituitary adenomas reveals a new mechanism of pituitary adenomas immune escape [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 597: 77-83. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.04.025.
- [15] WANG Y S, TAN X R, LI S, et al. The total flavonoid of *Eucommia ulmoides* sensitizes human glioblastoma cells to radiotherapy via HIF- α /MMP-2 pathway and activates intrinsic apoptosis pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 5515-5524. DOI: 10.2147/OTT.S210497.
- [16] 陈正, 常映薇, 李珍珠, 等. 垂体腺瘤组织中NF- κ B、MMP-9、MICA的表达变化及意义 [J]. *山东医药*, 2015, 15 (3): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.03.001.
CHEN Z, CHANG Y W, LI Z Z, et al. Expression and significance of NF-kappa B, MMP-9, MICA in pituitary adenoma tissues [J]. *Shandong Medical Journal*, 2015, 15 (3): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.03.001.
- [17] 何璐, 郭亮, 胡春洪, 等. 垂体腺瘤MRI Knosp分级与Ki-67、p53、MMP-9的相关性分析 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2016, 15 (5): 410-413.
HE L, GUO L, HU C H, et al. The correlation between MRI Knosp classification and Ki-67, p53 and MMP-9 in pituitary adenoma [J]. *Chinese Journal of Neurosurgical Disease Research*, 2016, 15 (5): 410-413.
- [18] 刘红艳. MMP-9、MMP-2、TIMP-2、PTTG1 Protein、Ki67和Cathepsin K蛋白表达与垂体瘤侵袭性的关系: 一个免疫组织化学研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2017.
- [19] GÜLTEKİN G D, ÇABUK B, VURAL Ç, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2: prognostic biological markers in invasive prolactinomas [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22 (8): 1282-1287. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.02.021.

(下转第67页)

- Effect of sinus rhythm restoration after electrical cardioversion on apelin and brain natriuretic peptide prohormone levels in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105 (1): 90–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.656.
- [18] WACHTER R, LAHNO R, HAASE B, et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia – the find-AF study [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (4): e34351. DOI: 10.1371/journal.pone.0034351.
- [19] YUKIHIRI K, HOSOMI N, NAYA T, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a surrogate marker for cardioembolic stroke [J]. *BMC Neurol*, 2008, 8: 45. DOI: 10.1186/1471-2377-8-45.
- [20] HIJAZI Z, WALLENTIN L, SIEGBAHN A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects with Atrial Fibrillation) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (22): 2274–2284. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.082.
- [21] SHIBAZAKI K, KIMURA K, FUJII S, et al. Brain natriuretic peptide levels as a predictor for new atrial fibrillation during hospitalization in patients with acute ischemic stroke [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109 (9): 1303–1307. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.12.022.
- [22] OKADA Y, SHIBAZAKI K, KIMURA K, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of delayed atrial fibrillation after ischaemic stroke and transient ischaemic attack [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17 (2): 326–331. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02813.x.
- [23] RODRÍGUEZ-YÁÑEZ M, ARIAS-RIVAS S, SANTAMARÍA-CADAVID M, et al. High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke [J]. *Neurology*, 2013, 81 (5): 444–447. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829d8773.
- [24] TIAN M H, XIAO Y, XUE J J, et al. The expression of BNP, ET-1, and TGF- β 1 in myocardium of rats with ventricular arrhythmias [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (23): E5845. DOI: 10.3390/ijms20235845.
- [25] WANG Y, MA X K. Relationship between changes of electrocardiogram indexes in chronic heart failure with arrhythmia and serum PIIINP and BNP [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19 (1): 591–596. DOI: 10.3892/etm.2019.8269.
- [26] KATTULA S, BYRNES J R, WOLBERG A S. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (3): e13–21. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.308564.
- [27] BIEMOND B J, LEVI M, TEN CATE H, et al. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades [J]. *Clin Sci (Lond)*, 1995, 88 (5): 587–594. DOI: 10.1042/cs0880587.
- [28] REINHART W H. Fibrinogen—marker or mediator of vascular disease? [J]. *Vasc Med*, 2003, 8 (3): 211–216. DOI: 10.1191/1358863x03vm494ra.
- [29] The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (14): 1310–1320. DOI: 10.1056/nejmoa1107477.

(收稿日期: 2020-09-06; 修回日期: 2021-01-15)

(本文编辑: 崔丽红)

(上接第 57 页)

- [20] GUPTA P, DUTTA P. Landscape of molecular events in pituitary apoplexy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 107. DOI: 10.3389/fendo.2018.00107.
- [21] ROCHA S F, SCHILLER M, JING D, et al. ESM1 modulates endothelial tip cell behavior and vascular permeability by enhancing VEGF bioavailability [J]. *Circ Res*, 2014, 115 (6): 581–590. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304718.
- [22] PRITCHARD C C, KROH E, WOOD B, et al. Blood cell origin of circulating microRNAs: a cautionary note for cancer biomarker studies [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5 (3): 492–497. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0370.
- [23] 郑杰, 宋来君. 过表达 HIF-1 α 和 VEGF 蛋白与垂体腺瘤侵袭行为的关系 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26 (12): 1845–1848. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.12.010.
- ZHENG J, SONG L J. The relationship between overexpression of HIF-1 α and VEGF in pituitary adenomas and their relation with invasion of pituitary adenoma [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2018, 26 (12): 1845–1848. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.12.010.
- [24] LEE C Z, XUE Z, ZHU Y Q, et al. Matrix metalloproteinase-9 inhibition attenuates vascular endothelial growth factor-induced intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2007, 38 (9): 2563–2568. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.481515.
- [25] CHANG J J, EMANUEL B A, MACK W J, et al. Matrix metalloproteinase-9: dual role and temporal profile in intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23 (10): 2498–2505. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.005.
- [26] 金建祥, 谷驰. 侵袭性垂体腺瘤患者瘤组织中 HIF-1 α 、VEGF 和 MMP-9 表达水平及临床意义 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15 (5): 767–769, 910. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.05.011.
- JIN J X, GU C. HIF-1 α , VEGF, MMP-9 expression level and significance in patients with invasive pituitary adenoma [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2017, 15 (5): 767–769, 910. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.05.011.

(收稿日期: 2020-12-02; 修回日期: 2021-02-08)

(本文编辑: 李越娜)