

急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 超敏 C-反应蛋白与颈总动脉内膜中层厚度的相关性

贾士全¹, 杨文东² (1. 山东省博兴县人民医院, 山东滨州 256500; 2. 山东省利津县第二人民医院, 山东东营 257447)

【摘要】 目的 通过观察急性脑梗死(ACI)患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平变化,探讨其与颈总动脉内膜中层厚度(IMT)的相关性。**方法** 分别采用酶联免疫吸附法(ELISA)及超敏乳胶增强免疫比浊法检测 185 例 ACI 患者和 45 例健康对照组血清 MMP-9、hs-CRP 水平。**结果** (1)ACI 患者血清 MMP-9、hs-CRP 水平显著高于健康对照组($P<0.01$);颈动脉斑块形成组显著高于颈动脉内膜增厚组及颈动脉内膜正常组($P<0.01$);颈动脉内膜增厚组显著高于颈动脉内膜正常组($P<0.01$);颈动脉内膜正常组显著高于健康对照组($P<0.01$)。且血清 MMP-9、hs-CRP 水平随着 IMT 值增大而升高。(2)ACI 患者血清 MMP-9、hs-CRP 与 IMT 值呈显著正相关($r=0.357, 0.409, P<0.01$),且血清 MMP-9 与 hs-CRP 呈显著正相关($r=0.415, P<0.01$),其相关性良好。**结论** 联合检测血清 MMP-9、hs-CRP 水平,可作为判断 ACI 患者疾病严重程度、临床疗效及评估预后的重要参数。

【关键词】 急性脑梗死; 基质金属蛋白酶-9; 超敏 C-反应蛋白; 颈总动脉内中膜厚度; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.14.016 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)14-1714-02

The correlation of serum MMP-9, hs-CRP and carotid artery IMT in patients with acute cerebral infarction JIA Shi-quan¹, YANG Wen-dong² (1. People's Hospital of Boxing County, Binzhou, Shandong 256500, China; 2. the Second People's Hospital of Lijin County, Dongying, Shandong 257447, China)

【Abstract】 Objective To observe the serum MMP-9 and hs-CRP's level change in patients with acute cerebral infarction(ACI), and discuss their correlation with carotid artery IMT. **Methods** By ELISA method and latex enhancement immunity turbidimetric method respectively, the serum levels of MMP-9 and hs-CRP in 185 patients with ACI and 45 healthy people were tested. **Results** (1)Serum levels of MMP-9 and hs-CRP in ACI patients were significantly higher than those in control group($P<0.01$), and serum levels of MMP-9 and hs-CRP in carotid plaques formation group were higher than those of carotid intimal hyperplasia group and carotid intima normal group($P<0.01$), and those of carotid intimal hyperplasia group were higher than those of carotid intima normal group($P<0.01$), and those of carotid intima normal group were higher than those of control group($P<0.01$). The serum levels of MMP-9 and hs-CRP increased with the rise of IMT value. (2) The serum levels of MMP-9 and hs-CRP in patients with ACI had a positive correlation to IMT values ($r=0.357, 0.409, P<0.01$), and serum level of MMP-9 had a positive correlation to serum level of hs-CRP ($r=0.415, P<0.01$). **Conclusion** The serum levels of MMP-9 and hs-CRP in patients with ACI were significantly higher than those in the control group, which have a positive correlation to IMT values. Combined detection on serum MMP-9 and hs-CRP's level can be important parameters to judge illness severity, clinical curative effect and prognosis evaluation in patients with ACI.

【Key words】 acute cerebral infarction; MMP-9; hs-CRP; carotid intima-media thickness; correlation

急性脑梗死(ACI)是临床上的常见病、多发病,其主要病理变化是动脉粥样硬化(AS)、神经髓鞘崩解、神经元细胞及神经胶质细胞坏死等,颈动脉内膜中层厚度(IMT)是反映 AS 的客观指标。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是基质金属蛋白酶(MMPs)家族成员之一,主要由血管内皮细胞、胶质细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞等细胞分泌,主要参与细胞外基质的降解,参与多种病理生理过程(如 AS、脑血管病、炎性反应及恶性肿瘤浸润等),在血脑屏障破坏中有 MMP-9 的形成和参与^[1]。C-反应蛋白(CRP)通过破坏血管内皮细胞,影响血管功能,成为导致心血管疾病的潜在因素^[2],是 AS、血栓形成疾病的介导和标志物^[3]。MMP-9 和超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)在 ACI

的发生、发展中可能起重要作用^[4]。为了探讨 ACI 患者血清 MMP-9、hs-CRP 与颈总动脉 IMT 的相关性,本文分别采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)及超敏乳胶增强免疫比浊法检测了 185 例 ACI 患者和 45 例健康者血清 MMP-9、hs-CRP 水平,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 185 例 ACI 患者均为本院 2009 年 1 月至 2011 年 12 月在神经内科住院患者。所有患者均在发病 1 d 内入院,均为 ACI 患者(急性期组),其中男 106 例,女 79 例,年龄为 36~73 岁,平均 56.3 岁,诊断依据第四届全国脑血管病会议拟订的诊断标准^[5],并且所有患者均经过 CT 和(或)MRI 的

影像学确诊。依据颈动脉超声多普勒检查结果分为颈动脉内膜正常组(51 例)、颈动脉内膜增厚组(97 例)和颈动脉斑块形成组(37 例)。所有患者均排除其他心脑血管、肾或伴有其他神经系统器质性损害者。健康对照组均为本院健康体检者 45 例,其中男 26 例、女 19 例,平均 55.9 岁,均无心、肺、肝、肾、脑等重要器官疾患的健康者。两组的性别及年龄差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 颈动脉超声多普勒检查方法 彩色多普勒超声仪常规探测双侧颈总动脉、颈内动脉和颈外动脉的颅外段血管。IMT 及斑块的测量采用美国 Philips 公司生产的 5000 彩色多普勒超声仪,探头频率 7.0 MHz。检测部位选择双侧颈总动脉,由两名有丰富的工作经验超声医师同时作出超声诊断。检查方法:IMT 的测量,患者取平卧位,沿血管走向作纵切扫查,检测双颈总动脉测量从管壁的内膜表面经中层到中层与外膜相移行处的距离,该距离称 IMT。动脉硬化斑块的测量,用二维及彩色血流显像确定斑块存在。斑块定义为:二维超声测得局部 IMT 值大于或等于 1.3 mm,或比邻近部位厚 0.50 mm,或是邻近部位 IMT 值的 1.5 倍,或彩色图像显示血管腔某处彩色血流充盈缺损,缺损处面积大于或等于 10 mm²。取两侧 IMT 的平均值为 IMT 值。颈动脉狭窄程度判定:IMT≤0.9 mm 为正常;IMT 为 0.9~1.3 mm 内膜增厚;IMT≥1.3 mm 为斑块形成。

1.3 标本采集及检测方法 ACI 组在入院次日,健康对照组于体检当天,所有研究对象均于晨起抽取肘静脉血 4 mL,待凝固后及时分离血清,分离血清放入 2 mL Eppendor 管中,置-20 ℃低温冷冻备用。血清 MMP-9 水平检测采用 ELISA 法,试剂盒为美国 ADL 公司原装产品。仪器为芬兰 Multiskan MK3 型全自动酶标仪、芬兰 Wellwash 4 MK2 洗板机,操作方法严格按说明书进行,经孵育、洗板、酶标、再洗板、显色、酶标仪测定等步骤得出结果。血清 hs-CRP 测定采用超敏乳胶增强免疫比浊法,试剂盒由上海亚波生物科技有限公司提供,采用日本奥林巴斯 AU2700 型全自动生化分析仪。

1.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间或组内显著性比较采用均数资料 t 检验或方差分析。相关关系应用 Pearson 相关性分析。以 $P<0.05$ 作为检测标准,表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACI 患者颈动脉超声多普勒检查结果 IMT≤0.9 mm 51 例占 27.6%(51/185),IMT(0.9~1.3 mm) 97 例占 52.4%(97/185),IMT≥1.3 mm 37 例占 20.0%(37/185)。ACI 伴颈动脉粥样硬化(CAS)患者 134 例占 72.4%(134/185)。将 185 例 ACI 患者根据颈动脉超声多普勒检查结果分为颈动脉内膜正常组(51 例)、颈动脉内膜增厚组(97 例)和颈动脉斑块形成组(37 例)。ACI 组患者血清 MMP-9、hs-CRP 水平显著高于健康对照组($P<0.01$);颈动脉斑块形成组血清 MMP-9、hs-CRP 水平显著高于颈动脉内膜增厚组及颈动脉内膜正常组($P<0.01$);颈动脉内膜增厚组血清 MMP-9、hs-CRP 水平显著高于颈动脉内膜正常组($P<0.01$);颈动脉内膜正常组血清 MMP-9、hs-CRP 水平显著高于对照组($P<0.01$)。且血清 MMP-9、hs-CRP 水平随着 IMT 值增大而升高。

2.2 ACI 患者各组和健康对照组血清 MMP-9、hs-CRP 水平

差异(见表 1)。
2.3 ACI 患者血清 MMP-9、hs-CRP 与颈总动脉 IMT 的相关性 采用 Pearson 相关性分析,ACI 患者血清 MMP-9、hs-CRP 与 IMT 值呈显著正相关($r=0.357,0.409, P<0.01$),且血清 MMP-9 与 hs-CRP 呈显著正相关($r=0.415, P<0.01$),其相关性良好。

表 1 ACI 患者各组和健康对照组血清 MMP-9、hs-CRP 检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MMP-9(μg/L)	hs-CRP(mg/L)
ACI 组	185	44.79±21.86 ^a	10.96±4.27 ^a
颈动脉斑块形成组	37	69.27±22.54 ^b	16.93±4.92 ^b
颈动脉内膜增厚组	97	43.79±11.35 ^c	11.44±3.51 ^c
颈动脉内膜正常组	51	28.94±6.27 ^a	5.73±2.18 ^a
健康对照组	45	18.95±5.96	1.29±0.26

注:与健康对照组比较,^a $P<0.01$;与颈动脉内膜正常组比较,^b $P<0.01$;与颈动脉内膜增厚组比较,^c $P<0.01$ 。

3 讨 论

通过检测 ACI 患者的一些生化指标可了解病情变化及预后^[6]。MMP-9 是一种促炎蛋白酶,参与了 ACI 的病理过程,在 ACI 发病过程中发挥了重要作用,与 ACI 严重程度密切相关,是 ACI 独立危险因素之一^[7]。MMP-9 在神经炎症时可因细胞因子等刺激而释放,使血脑屏障通透性增高,并可能参与脑缺血后的继发性损伤。ACI 患者血清 MMP-9 水平升高程度可为中枢神经系统受损程度提供信息,可作为预后评估及药物治疗的重要依据^[8]。炎症反应参与了颈动脉粥样硬化的形成,粥样斑块的进展与炎性反应的程度密切相关,hs-CRP 在炎症反应和组织损伤后可升高,可作为反映颈动脉硬化发生和 ACI 危险性的指标^[9]。本文,ACI 患者血清 MMP-9、hs-CRP 水平显著高于健康对照组,且血清 MMP-9、hs-CRP 水平随着 IMT 值增大而升高,颈动脉斑块形成组、颈动脉内膜增厚组及颈动脉内膜正常组血清 MMP-9、hs-CRP 水平依次显著性升高,说明血清 MMP-9、hs-CRP 水平与 ACI 患者病情相关。又 ACI 患者血清 MMP-9、hs-CRP 与 IMT 值呈显著正相关,且 MMP-9 与 hs-CRP 呈显著正相关,MMP-9 和 hs-CRP 可能具有协同作用,早期联合检测血清 MMP-9 和 hs-CRP 有助于判断 ACI 患者病变程度^[4]。

综上所述,ACI 患者血清 MMP-9、hs-CRP 水平显著高于健康对照组,颈总动脉 IMT 值越高其水平越高,与颈总动脉 IMT 值呈显著正相关。联合检测血清 MMP-9、hs-CRP 水平,可作为判断 ACI 患者疾病严重程度、临床疗效及评估预后的重要参数。

参考文献

[1] Xue M, Yong VW. Matrix metalloproteinases in intracerebral hemorrhage[J]. Neurol Res, 2008, 30(8): 775-782.
[2] 谈昀, 李军民, 罗燕. 超敏 C 反应蛋白与冠状动脉病变程度的关系[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(15): 1414-1416.
[3] Verma S, Yeh ET. C-reactive protein and atherothrombosis-beyond a biomarker; an actual partaker(下转第 1717 页)

3.2 非手术的指征 由于脾脏储存血小板的量可达全血的 1/3,加之脾破裂后血管断端收缩和脾脏本身的收缩,以及凝血块的压迫,这些因素均可造成脾破裂控制自身出血倾向^[5]。这就为脾破裂非手术治疗提供了理论依据。非手术治疗脾破裂应选择按 Gall 4 级分类法的 I 级为指征,小于 50 岁,B 超、CT、X 线片等检查限于脾包膜和实质的表浅伤,并排除腹腔内其他脏器合并伤,或出血已自止的单纯性脾破裂,腹膜炎体征不明显,血压稳定者。并应注意以下几点:绝对卧床休息至少 1 周;动态观察病情变化,严密监测生命体征,分析、排除其他合并伤对生命体征的影响,定期复查床旁 B 超;若出现血压、血红蛋白或红细胞压积(HCT)进行性下降,提示存在活动性出血,需手术治疗。

3.3 手术方式 创伤性脾破裂救治中应坚持的原则是:抢救生命第一、保留脾脏第二的原则,根据患者不同情况采取个体化治疗方案,目前主要手术方法有:脾动脉结扎,脾脏部分切除,单纯修补,利用结缔组织片、大网膜或明胶海绵缝合修补,DSA 影像下脾栓塞术、腹腔镜下探查及手术(I / II)^[6]。进入腹腔后首先控制脾蒂,减少出血,术式选择应以术中探查的具体情况而定。单纯脾破裂修补术:一般适用于小而浅远离脾门的 I 级~II 级裂伤、脾脏被膜下血肿清除后脾实质的潜在裂伤、无合并腹内空腔脏器伤;对 II~III 级复杂性裂伤及脾门裂伤,先行脾动脉结扎控制出血,再行缝合修补术;部分脾切除术:适用于 III 级脾破裂,损伤局限于脾脏上、下级或脾的一部分,脾蒂及脾门附近完好,患者全身情况良好且无法修补者,保留脾脏一般占整个脾脏的 1/3 以上,且有良好的血供;全脾切除合并自体脾片网膜移植术:对 III~IV 级脾损伤,常伴有休克迅速控制出血是抢救患者生命的先决条件,行全脾切除是最有效的方法,如患者生命体征平稳,加做自体脾片移植术,一次移植量约为原脾脏重量的 25%~30%。

3.4 围术期的处理及并发症的防治 保脾治疗在脾破裂的治疗中越来越得到重视,特别是手术治疗,临床上应加强围术期的处理:对患者的受伤时间、受伤经过、伤情程度、体检情况进行综合分析评价;动态观察病情变化,严密监测生命体征变化,分析、排除其他合并伤对生命体征的影响,早期影像诊断有时不可靠,注意复查,特别是定期复查床旁 B 超或腹穿;严密监测血红蛋白、HCT 及尿量变化情况。若出现血压下降或血红

蛋白、红细胞压积进行性下降,则提示存在活动性出血,需手术治疗;术前药物止血,扩容要重视“延迟性复苏”原则,限制补液量,晶体为失血量的 3~4 倍,血压维持在 85~90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),扩容过快血压 100 mm Hg 以上可增加内出血。失血性休克时组织血流量降低,适当的血液稀释使血液黏度降低,可以减轻心脏前后负荷并改善组织血流灌注,有利于组织供氧;急诊输血指征应根据失血程度、心脏代偿功能、年龄综合考虑,不能以“安全”扩大输血,失血小于 30% 的患者只补晶体,HCT 维持在 0.27~0.33 危重患者生存率最高。对出血在 16 h 内,无空腔脏器损伤、血液无污染应行自体回输血,特别是基层医院,在血源紧张的情况下,既可抢救生命又避免交叉感染;术后行脾窝引流,避免膈下积血、感染,一般引流 24~48 h;积极防治脾脏切除热并发症,脾脏切除后患者持续发热,体温多在 38~39℃,可持续 2~4 周,无明显感染中毒症状,白细胞不高,其原因多为脾床及其他创面渗血、积液被吸收,或脾静脉血栓性静脉炎,或脾切除后脾脏的解毒、过滤细菌等作用一时尚不能被其他网状内皮系统所代替,由于异性蛋白的作用,机体产生的发热反应。治疗一般使用抗生素效果不明显,给以加强负压引流、退热药及对症治疗效果好。

参考文献

- [1] 吴孟超,吴在德,黄家驷. 外科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社,2009:1330.
- [2] Buntain WL, Gould HR, Maull KI. Predictability of splenic salvage by computed tomography[J]. J Trauma, 1998, 28(1): 24-34.
- [3] 张弛, 张平, 马春峰. 外伤性脾破裂治疗的可行性及安全性分析[J]. 河南外科杂志, 2007, 13(8): 8.
- [4] 朱深义, 方全喜, 张付华, 等. 外伤性脾破裂 96 例治疗方法的选择[J]. 中华肝胆外科杂志, 2004, 10(5): 348-350.
- [5] 莫永全, 陈明律. 外伤性脾破裂行保留性手术 25 例报告[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(9): 861-862.
- [6] 岑峰, 严强, 倪俊, 等. 脾损伤行脾保留手术的价值及可行性[J]. 肝胆胰外科杂志, 2009, 21(2): 149.

(收稿日期:2012-03-14)

(上接第 1715 页)

- of lesion formation[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, 285(5): 1253-1256.
- [4] 王清峰. 急性脑梗死患者血清 MMP-2、MMP-9 和 hs-CRP 检测的临床意义[J]. 山东医药, 2010, 50(9): 41-42.
 - [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点及脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-381.
 - [6] 戴世荣, 王兴山, 邱谷, 等. 脑血管病患者血清 H-FABP, NSE, S-100B 含量的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(4): 135-138.

- [7] 赵仁亮, 相波, 王春霞, 等. 老年急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 浓度的动态变化及临床意义[J]. 中华老年医学杂志, 2007, 26(9): 683-684.
- [8] 李志, 刘卉萍, 张谨. 急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 和同型半胱氨酸检测的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(6): 653-654.
- [9] 沈建江, 王瑜敏, 陈洁. 脑梗死患者血清高敏 C 反应蛋白与颈总动脉内中膜厚度的关系探讨[J]. 检验医学, 2010, 25(10): 765-767.

(收稿日期:2012-01-10)