

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.20.008

脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平变化及意义

胡 静, 金俊花[△]

安康市人民医院神经内科, 陕西安康 725000

摘要:目的 探讨脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)、皮质醇及同型半胱氨酸(Hcy)水平变化及意义。**方法** 选取2017年6月至2019年6月该院收治的脑梗死患者127例,根据是否合并OSAS分为观察组(脑梗死合并OSAS,77例)和对照组(单纯脑梗死,50例),比较两组临床基线资料,采用Logistic回归分析脑梗死合并OSAS的危险因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析MMP-9、皮质醇及Hcy在脑梗死合并OSAS诊治中的应用价值。**结果** 与对照组比较,观察组体质量指数、收缩压、舒张压、MMP-9、皮质醇、C反应蛋白、Hcy及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Logistic回归分析显示,血清MMP-9、皮质醇及Hcy均为脑梗死合并OSAS的独立危险因素($P < 0.05$);ROC曲线分析显示,三者联合检测的曲线下面积大于MMP-9、皮质醇及Hcy单独检测,且联合检测的灵敏度、特异度均优于单独检测。**结论** 脑梗死合并OSAS患者血清MMP-9、皮质醇及Hcy水平异常升高,三者联合检测对脑梗死合并OSAS的诊治具有重要应用价值。

关键词: 脑梗死; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 基质金属蛋白酶9; 皮质醇; 同型半胱氨酸

中图法分类号:R743;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)20-2957-04

Changes and significance of serum MMP-9, cortisol and Hcy levels in patients with cerebral infarction complicated with obstructive sleep apnea syndrome

HU Jing, JIN Junhua[△]

Department of Neurology, Ankang People's Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China

Abstract: Objective To discuss the changes and significance of serum matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), cortisol and cortisol (Hcy) levels in patients with cerebral infarction complicated with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Methods** A total of 127 patients with cerebral infarction admitted to the hospital from June 2017 to June 2019 were divided into the observation group (cerebral infarction with OSAS, 77 cases) and the control group (simple cerebral infarction, 50 cases) according to whether combined OSAS or not. The clinical baseline data of the two groups were compared, and the risk factors of cerebral infarction with OSAS were analyzed by Logistic regression. The application value of MMP-9, cortisol and Hcy in the diagnosis and treatment of cerebral infarction with OSAS was analyzed by ROC curve. **Results** Compared with those in the control group, the body mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, MMP-9, cortisol, C-reactive protein, Hcy and NIHSS scores of the observation group were significantly higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the levels of serum MMP-9, cortisol and Hcy were independent risk factors for cerebral infarction combined with OSAS ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of the combined detection of MMP-9, cortisol and Hcy was significantly larger than that of MMP-9, cortisol and Hcy alone, and the sensitivity and specificity of the combined detection were better than those of single detection. **Conclusion** The levels of serum MMP-9, cortisol and Hcy in patients with cerebral infarction complicated with OSAS abnormally elevate. The combined detection of MMP-9, cortisol and Hcy is of great value in the diagnosis and treatment of cerebral infarction complicated with OSAS.

Key words: cerebral infarction; obstructive sleep apnea syndrome; matrix metalloproteinase 9; cortisol; homocysteine

作者简介:胡静,女,副主任医师,主要从事脑血管疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:3290989510@qq.com。

本文引用格式:胡静,金俊花. 脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平变化及意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20): 2957-2960.

脑梗死是由于局部脑组织血液供应障碍或中断导致脑组织缺血、缺氧性坏死,进而出现对应区域神经功能缺失表现,该疾病具有较高的致死率、致残率,是严重危害人类健康的脑部疾病之一^[1-2]。据研究统计显示,90%以上的脑梗死患者发病后存在睡眠紊乱情况,且常发生于脑梗死急性期^[3]。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是一组病因未明的常见睡眠障碍疾病,由于呼吸暂停和呼吸浅表引起反复发作的夜间低氧和高碳酸血症,易引起多种心脑血管疾病,甚至猝死。同时,OSAS 也是脑梗死的独立危险因素之一,可能加重脑梗死病情^[4]。目前,OSAS 导致脑梗死患者病情加重的具体机制尚不清楚,仅初步发现其可能与氧化应激、炎性反应、交感神经兴奋及血管内皮功能障碍等因素有关,其中炎性反应加重介导的血管内皮功能损伤是脑梗死病情进展的重要因素。有研究显示,血清基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、同型半胱氨酸(Hcy)水平均与心脑血管疾病的发生、发展关系密切^[5]。皮质醇由肾上腺皮质产生和分泌,不仅可作为氧化应激指标,还是一种神经细胞损伤标志物^[6]。本研究通过观察脑梗死合并 OSAS 患者 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平变化,分析以上指标在疾病诊治中的应用价值,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2019 年 6 月本院收治的脑梗死患者 127 例。所有患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中的相关诊断标准^[7],并经颅部影像学检查确诊,同时经多导睡眠图(PSG)确诊为合并 OSAS(观察组)77 例,单纯脑梗死(对照组)50 例。纳入标准:(1)年龄 20~70 岁;(2)发病时间<2 周;(3)患者及其家属知情同意,自愿参与本研究;(4)入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分<13 分。排除标准:(1)合并全身感染性疾病者;(2)合并凝血功能障碍者;(3)严重心、肝、肾功能不全者;(4)合并慢性阻塞性肺疾病者;(5)合并中枢性睡眠呼吸暂停综合征者;(6)脑卒中前有缺氧性疾病或精神疾病者;(7)合并语言功能障碍、意识障碍者;(8)不能配合完成睡眠呼吸监测者。本研究符合世界医学协会《赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 患者入组后收集临床基线资料,包括年龄、性别、身高、体质量、吸烟史、饮酒史等,并进行 NIHSS 评分,于第 2 天清晨测量血压(测 3 次取平均值),同时采集空腹外周静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清,置于-80℃冰箱保存待测。采用放射免疫法测定血清皮质醇水平,采用分光光度法测定尿酸(UA)水平,采用化学发光法测定 C 反应蛋白(CRP)水平,采用氧化酶法测定三酰甘油(TG)水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 MMP-9 水平,采用循环酶法检测 Hcy 水平。本研

究所用 AU5800 全自动生化分析仪及试剂盒均购自美国贝克曼库尔特公司,检验操作严格按照试剂盒及仪器说明书进行。

1.2.2 OSAS 诊断及分组^[8] OSAS 诊断应用德国万曼 SOMNlab2 多导睡眠呼吸监测系统,于采集血液标本当晚进行 PSG 监测。监测当天患者避免午睡,21 点入住睡眠监测室,PSG 监测在安静、舒适状态下进行,连续检测 7 h,收集原始数据,先用机器自带软件进行分析,再经专职医师判读校正。根据 OSAS 严重程度进一步分组,呼吸暂停低通气指数(AHI)<5 次/小时为正常,5~20 次/小时为轻度 OSAS,>20~30 次/小时为中度 OSAS,AHI>30 次/小时为重度 OSAS。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,多重比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;危险因素分析采用 Logistic 回归分析,两变量相关性采用 Pearson 相关性分析,诊断价值分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床基线资料比较 与对照组比较,观察组的体质量指数、收缩压、舒张压、MMP-9、皮质醇、CRP、Hcy 及 NIHSS 评分均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);其余指标比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组患者临床基线资料比较

指标	观察组 (<i>n</i> =77)	对照组 (<i>n</i> =50)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	59.23±12.34	59.83±12.51	0.266	0.790
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	37/20	28/18	0.766	0.381
体质量指数($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.24±3.36	23.37±2.98	3.201	0.002
收缩压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	155.34±7.16	141.23±6.89	11.011	<0.001
舒张压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	96.78±4.35	90.24±3.34	9.037	<0.001
吸烟史[<i>n</i> (%)]	16(20.78)	14(28.00)	0.876	0.349
饮酒史[<i>n</i> (%)]	12(15.58)	9(18.00)	0.128	0.720
MMP-9($\bar{x} \pm s$,mg/L)	24.36±3.89	18.74±5.41	6.805	<0.001
皮质醇($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	192.39±65.31	152.74±67.19	3.305	0.001
UA($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	361.14±98.56	344.67±102.45	0.906	0.367
CRP($\bar{x} \pm s$,mg/L)	0.83±0.21	0.43±0.14	11.858	<0.001
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.85±0.53	1.78±0.58	0.701	0.485
Hcy($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	24.56±7.83	17.29±5.72	5.655	<0.001
NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$,分)	9.26±3.18	7.29±2.34	3.766	<0.001

2.2 脑梗死合并 OSAS 的多因素 Logistic 回归分析 将 2.1 中存在差异的指标作为自变量,以脑梗死

合并 OSAS 为因变量,多因素 Logistic 回归分析显示,血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 均为脑梗死合并 OSAS 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 脑梗死合并 OSAS 的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	Wald	OR	P	95%CI
MMP-9	0.351	7.434	1.452	0.001	1.225~3.529
皮质醇	0.426	5.524	1.559	0.003	2.019~4.608
Hcy	1.371	3.941	3.932	0.035	1.792~3.634

2.3 脑梗死合并不同程度 OSAS 患者血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平比较 脑梗死合并轻度 OSAS 组患者血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平低于脑梗死合

并中度和重度 OSAS 组患者,且脑梗死合并中度 OSAS 组患者血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平低于脑梗死合并重度 OSAS 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 OSAS 严重程度与血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平的相关性 Pearson 相关性分析显示,AHI 与血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平均呈正相关($r = 0.568, 0.521, 0.647$,均 $P < 0.001$)。

2.5 血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平诊断脑梗死合并 OSAS 的价值 ROC 曲线分析显示,三者联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度均高于 MMP-9、皮质醇及 Hcy 单独检测。见表 4。

表 3 脑梗死合并不同程度 OSAS 患者血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP-9(mg/L)	皮质醇($\mu\text{g/L}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
脑梗死合并轻度 OSAS 组	30	19.69 \pm 4.52	166.28 \pm 65.24	17.38 \pm 5.62
脑梗死合并中度 OSAS 组	28	21.68 \pm 5.21 ^a	192.67 \pm 79.26 ^a	23.48 \pm 6.37 ^a
脑梗死合并重度 OSAS 组	19	26.37 \pm 6.19 ^{ab}	228.43 \pm 78.43 ^{ab}	29.71 \pm 8.94 ^{ab}
F		9.649	4.126	19.298
P		<0.001	0.020	<0.001

注:与脑梗死合并轻度 OSAS 组比较,^a $P < 0.05$;与脑梗死合并中度 OSAS 组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平诊断脑梗死合并 OSAS 的价值

检验变量	AUC	P	95%CI	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
MMP-9	0.783	<0.05	0.698~0.867	22.96 mg/L	68.29	74.42
皮质醇	0.714	<0.05	0.624~0.803	216.39 $\mu\text{g/L}$	60.61	68.09
Hcy	0.737	<0.05	0.651~0.823	19.89 $\mu\text{mol/L}$	65.76	74.00
联合检测	0.915	<0.05	0.868~0.962	—	80.85	85.00

注:—表示此项无数据。

3 讨论

OSAS 是一种病因未明的常见睡眠呼吸疾病,由于呼吸暂停引起反复发作的夜间低氧和高碳酸血症,极易引起全身多器官、多系统功能障碍,可导致高血压、冠心病及脑血管疾病等,甚至夜间猝死^[9-10]。有研究显示,脑梗死患者 OSAS 发生率明显高于健康人群,且是脑梗死的独立危险因素^[11-12]。本研究发现,发病 2 周内合并 OSAS 的脑梗死患者比例为 60.63%(77/127)。OSAS 引起脑梗死和加重脑梗死患者病情的具体机制尚不清楚,多数研究认为可能与氧化应激、炎性反应、交感神经兴奋及血管内皮功能障碍等因素有关^[13]。

本研究显示,脑梗死合并 OSAS 的观察组患者体质质量指数、收缩压、舒张压、MMP-9、皮质醇、CRP、Hcy 水平及 NIHSS 评分均明显高于对照组,与既往研究中脑梗死合并 OSAS 可加剧患者脑功能损伤^[14],且夜间血压较未合并 OSAS 的脑梗死患者明显升高一致^[15]。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族中的一员,由血管内皮细胞合成,OSAS 患者体内反复缺

氧、再氧合,这一过程导致活性氧过量产生,促使 MMP-9 水平升高,而 MMP-9 水平升高可导致动脉粥样斑块不稳定,引起脑血管疾病发生或加重病情^[16]。有研究显示,MMP-9 与脑梗死患者的病程关系密切^[17]。脑梗死患者发病后机体处于炎性反应和应激状态,下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)被激活,可导致血清皮质醇分泌明显增加^[18]。OSAS 患者由于存在长期换气不足和短期换气过度,引起 HPA 轴过度兴奋,致血清皮质醇水平明显升高,而升高的皮质醇水平又进一步引起血脂、血糖及血压水平升高,最终导致高血压及各种心血管疾病的发生或加重病情^[19]。本研究结果也显示,观察组患者皮质醇水平明显高于对照组($P < 0.05$)。分析其原因,可能与脑梗死患者本身就存在缺血、缺氧及机体处于应激状态有关,而夜间 OSAS 的发生使机体间歇性缺氧,进一步加剧了应激状态,导致 HPA 轴过度兴奋,皮质醇分泌水平明显升高,形成了恶性循环。Hcy 是体内含硫氨基酸的中间代谢产物,其水平升高可损伤血管内皮细胞,引起管腔狭窄,细胞黏附分子及趋化因子等异常

表达,继而增加冠心病、外周血管疾病及脑血管疾病的发生风险。有研究表明,Hcy 是动脉粥样硬化的独立危险因素^[20],且 OSAS 患者的 Hcy 水平明显升高与脑血管疾病的发生率明显相关^[21]。本研究也发现,脑梗死合并 OSAS 组患者的 Hcy 水平明显高于对照组,且脑梗死合并轻度、中度、重度 OSAS 组患者的血清 Hcy 水平呈升高趋势($P < 0.05$),表明 OSAS 越严重,血清 Hcy 水平越高。Logistic 回归分析进一步显示,血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 均为脑梗死合并 OSAS 的独立危险因素($P < 0.05$)。AHI 是反映 OSAS 严重程度的指标,且与脑梗死的发病率明显相关^[22]。本研究结果发现,脑梗死患者随合并 OSAS 严重程度的升高,血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平也明显升高,且 AHI 与血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平均呈显著正相关。ROC 曲线分析提示,三者联合检测的 AUC 明显大于 MMP-9、皮质醇及 Hcy 单独检测,且联合检测的灵敏度、特异度均高于单独检测。

综上所述,脑梗死合并 OSAS 患者血清 MMP-9、皮质醇及 Hcy 水平异常升高,且随 OSAS 严重程度的增加明显升高,三者联合检测对脑梗死合并 OSAS 的诊断有重要指导价值。但本研究也存在不足,仅为单中心研究,入组样本量较少,炎症因子指标选择较少,有待进行大样本、多中心研究,进一步明确脑梗死与 OSAS 的关系。

参考文献

- [1] 刘东坡.化痰通络汤对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块、血脂及不稳定标志物 MMP-9、TIMP-1 水平的影响[J].中医学报,2017,32(12):2472-2476.
- [2] 周璇,薛艺东,郭杰.丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板对急性脑梗死患者血清 HMGB1、MMP-9、3-MST、Fibulin-5 的影响[J].脑与神经疾病杂志,2020,28(8):498-503.
- [3] 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.
- [4] MAEDER M T, STROBEL W, CHRIST M, et al. Comprehensive biomarker profiling in patients with obstructive sleep apnea[J]. Clin Biochem, 2015, 48(4/5): 340-346.
- [5] 侯永革,王冬欣,张志涛,等.血浆同型半胱氨酸水平对脑梗死复发及中国缺血性卒中亚型分型的影响[J].临床误诊误治,2018,31(11):86-89.
- [6] 王龙,赵学敏,袁肖征,等.连续气道正压通气对急性脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者氧化应激及神经功能的影响[J].中国脑血管病杂志,2016,13(5):234-239.
- [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 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12.
- [9] 郭倩,范春雨.中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与冠心病及冠状动脉病变情况的相关性研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(23):4042-4045.
- [10] 陆微微,周颖.氧化应激在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征影响脑小血管病认知障碍中的作用[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(12):1247-1250.
- [11] 翟洁敏,李会琪,何剑波,等.脑梗死合并感染患者血清皮质醇含量测定及其与神经功能、体液免疫、细胞免疫的相关性[J].海南医学院学报,2016,22(22):2669-2672.
- [12] 张勇,程敬亮,李娅.shRNA 下调基质金属蛋白酶 9 对脑梗死大鼠脑保护作用的扩散张量成像分析[J].中华医学杂志,2018,98(15):1176-1182.
- [13] 李勇.血清神经肽 Y 和皮质醇水平在预测脑梗死患者发生恶性脑梗死中的价值[J].河北医药,2017,39(4):534-536.
- [14] 邱秋江,张俊,陈卓铭.急性脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的夜间血压变异性[J].广东医学,2017,38(增刊 1):39-42.
- [15] SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ P, POZO-RODRIGÁLVA REZ A, MERLOS M, et al. The sigma-1 receptor antagonist, S1RA, reduces stroke damage, ameliorates post-stroke neurological deficits and suppresses the overexpression of MMP-9[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(6):4940-4951.
- [16] 崔丽娟,焦富英.正压通气联合银杏叶提取物对急性脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者脑血流动力学及血液流变学的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(32):3538-3541.
- [17] WEI W, CHEN X, LIN X, et al. Serum PPAR γ level and PPAR γ gene polymorphism as well as severity and prognosis of brain injury in patients with arteriosclerotic cerebral infarction[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5):4058-4062.
- [18] 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.
- [19] WEIR R A, TSORLALIS I K, STEEDMAN T, et al. Aldosterone and cortisol predict medium-term left ventricular remodelling following myocardial infarction[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(12):1305-1313.
- [20] 田怡,欧阳松,王家祺,等.Hcy、hs-CRP 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化关系的研究[J].现代生物医学进展,2016,16(20):3853-3855.
- [21] 蔡艳丽,郝建强,王海滨.急性脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者糖脂代谢特征、动脉粥样硬化特征评估[J].海南医学院学报,2018,24(8):869-872.
- [22] 陈雪,刘燕娜.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的临床研究进展[J].重庆医学,2017,46(8):1128-1131.