

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.03.027

脑梗死患者内脂素和基质金属蛋白酶-9与颈动脉粥样硬化斑块易损性的关系

段新辉¹ 王 蓉¹ 徐 超² 李晓军¹ 申 静¹ 王 宏^{1Δ}

(1 石河子大学医学院第一附属医院神经内科 新疆 石河子 832002;

2 石河子大学医学院第一附属医院彩超室 新疆 石河子 832002)

摘要 目的:探讨血清内脂素(Visfatin)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系和血清 visfatin 和 MMP-9 的相关性。**方法:**选择脑梗死患者 70 例,根据颈动脉粥样硬化斑块性质分为易损性斑块组(n=43)和非易损性斑块组(n=27),选取健康体检者 30 例作为对照组。测定血清 Visfatin 和 MMP-9 水平,并对二者间关系进行相关分析。**结果:**脑梗死伴颈动脉硬化组血清 Visfatin、MMP-9 水平高于正常对照组($P<0.01$);易损性斑块组血清 Visfatin 和 MMP-9 水平高于非易损性斑块组,差异有统计学意义($P<0.017$)。外周血中的 Visfatin 水平与 MMP-9 呈正相关关系($r=0.643, P=0.000$)。**结论:**在脑梗死患者中,血清 Visfatin 和 MMP-9 参与了颈动脉粥样硬化的病理生理过程,Visfatin 和 MMP-9 升高可能与颈动脉粥样硬化斑块不稳定性的形成相关,Visfatin 可通过调控 MMP-9 的分泌和活性从而改变斑块的易损性。

关键词:内脂素;基质金属蛋白酶-9;脑梗死;颈动脉粥样硬化;易损性

中图分类号:R743.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273 (2014)03-500-03

The Relationship of Serum Visfatin and MMP-9 with the Vulnerability of Carotid Atherosclerotic Plaque in Ischemic Cerebrovascular Disease

DUAN Xin-hui¹, WANG Rong¹, XU Chao², LI Xiao-jun¹, SHEN Jing¹, WANG Hong^{1Δ}

(1 Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Medical College Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, 832002, China

2 Color ultrasound room, the First Affiliated Hospital of Medical College Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, 832002, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship of Visfatin and MMP-9 with the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque and the correlation of serum Visfatin and MMP-9. **Methods:** According to the carotid atherosclerosis plaque vulnerability, 70 patients with cerebral infarction were divided into vulnerable plaque group (n=43) and invulnerable plaque group (n=27). Thirty healthy subjects were selected as controls (control group). The levels of serum Visfatin and MMP-9 were examined, and analyse the correlation between them. **Results:** The level of Visfatin and MMP-9 in the Cerebral infarction associated with carotid atherosclerosis group was significantly higher than that in control group ($P<0.01$). The level of Visfatin and MMP-9 in the vulnerable plaque group was higher than that in the invulnerable plaque group and control group ($P<0.017$). A positive correlation was observed between the expression of Visfatin and MMP-9 in vitro ($r=0.643, P=0.000$). **Conclusion:** The serum Visfatin and MMP-9 participated in the pathophysiological process of carotid atherosclerosis in cerebral infarction patients, it may be correlation high levels of Visfatin and MMP-9 with the formation of caotid atheroscleotic plaque instability, Visfatin may be regulate MMP-9 secretion and activity, which changes plaques vulnerability.

Key word: Visfatin; Matrix metalloproteinase-9; Brain infarction; Atherosclerosis; Vulnerability

Chinese Library Classification(CLC): R743.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)03-500-03

前言

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是脑梗死的重要病理基础,颈动脉是 AS 最常累及的部位,颈动脉粥样硬化斑块已明确是脑梗死的危险因素,近来发现斑块的不稳定性是引起缺血性脑卒中的关键环节,不稳定性斑块容易脱落,造成动脉-动脉血栓-栓塞,血栓反复脱落形成多个栓子而堵塞多处血管^[1]。病理研究、动物实验和血清标本研究均示 MMP-9 与颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性呈正相关^[2-4]。Visfatin 是新发现的脂肪细胞因子,其与动脉粥样硬化关系日益受到重视。有研究表明

Visfatin 可促进泡沫细胞的形成,而参与粥样斑块的形成^[5]。在人不稳定颈动脉和冠状动脉粥样破裂斑块局部表现出显著的 Visfatin 免疫染色,说明不稳定斑块致血管损伤时 Visfatin 的表达是增加的,而且 Visfatin 对人单核-巨噬细胞分泌 MMP-9 的活性具有明显增强的作用^[6]。有研究示,血清 Visfatin 水平与脑梗死的主要发病机制动脉粥样硬化有显著相关性^[7]。本研究通过观察急性脑梗死患者外周血清 Visfatin 和 MMP-9 表达水平,探讨其与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块及易损性之间的关系,及 Visfatin 与 MMP-9 的相关性。由此为易损性斑块的早期防治提供一些临床参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

(1)选择 2011 年 12 月-2012 年 8 月在我院神经内科住院的 70 例脑梗死合并颈动脉粥样斑块患者,男性 46 例,女性 24

作者简介:段新辉(1980-),男,硕士研究生,住院医师,研究方向:神经系统疾病,电话:15886933228, E-mail:duanxinhui@163.com

Δ通讯作者:王宏,男,主任医师,教授,主要从事脑血管病的研究, E-mail:wang832000@sina.com

(收稿日期:2013-04-15 接受日期:2013-05-10)

例,年龄 43-81 岁,平均(59.58± 10.00)岁。所有随机入选脑梗死患者诊断均符合全国第四届脑血管病会议修定的缺血性卒中诊断标准,并经 CT 和(或)MRI 检查证实。(2)根据 CTA(或 MRA)、颈动脉彩色超声检查结果,选择经颈部血管超声检查证实存在颈动脉粥样斑块。(3)排除标准:排除脑出血患者、严重心律失常、糖尿病、恶性肿瘤病史、慢性肝肾疾病、自身免疫性疾病,发病前 6 个月内发生过严重外伤、曾患严重感染,实验前 6 月内未服用过类固醇类药物、免疫抑制药、他汀类药物者。

1.2 分组

选择经我院体检中心颈动脉超声检查确认无颈动脉粥样斑块的健康志愿者共 30 例作为正常对照组(A 组);患者根据颈动脉超声检查所显示颈动脉粥样斑块易损与否分为两组:(1)非易损性斑块组(B 组)27 例患者;(2)易损性斑块组(C 组)43 例患者。

1.3 指标检测

所有受试者测量腰围(WC)、身高、体重、计算体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)值。清晨抽取空腹肘静脉血 5 mL,测定血清血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL),余下血清置 1.50 mL EP 管内 -80℃ 低温保存。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 Visfatin 和 MMP-9 水平,试剂

盒购自上海西唐生物科技有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 颈动脉超声检测及分组

分别检测双侧颈内、颈外动脉水平上下方 1-1.50 cm 测量舒张末期颈总动脉远段、颈总动脉球部(分叉部)、颈内动脉近端(分叉上方)直径和动脉内-中膜厚度(IMT),并观察是否存在动脉粥样硬化斑块;以局限性内-中膜厚度 ≥ 1.20 mm,局部隆起,向管内突出,定义为粥样斑块。参照 Mathiesen 等^[8]B 型超声检查结果和分类标准定义颈动脉粥样斑块,根据斑块回声特点,将斑块分为:(1)硬斑,即斑块内部回声与管壁回声接近或强于管壁回声,后方伴回声;(2)软斑,即斑块内部回声低于管壁回声;(3)混合斑,即斑块内部回声强弱不均。其中局部呈低回声、混合回声的软斑块和混合斑块定义为易损性斑块;高、强回声或不伴声影的硬斑块为非易损性斑块。

1.5 统计分析方法

采用 SPSS17.0 软件进行处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数的比较采用单因素方差分析,方差不齐者行秩和检验;采用单因素直线相关分析。计数资料以率(%)表示,行 $\times$ 列 χ^2 检验。

2 结果

表 1 各组受试者一般资料及各项生化指标的比较($\bar{x} \pm s$ 或%)

Table1 comparison of Baseline data and biochemical index of three groups($\bar{x} \pm s$ 或%)

指标	对照组(A 组) (n=30)	非易损斑块(B 组) (n=27)	易损斑块组(C 组) (n=43)	统计量	P 值
年龄(Age)	54.93 $\pm$ 9.39	59.59 $\pm$ 9.57	62.81 $\pm$ 9.59	6.042	<0.01
性别(男/女)	18/12	17/10	29/14	0.199	>0.05
BMI	21.85 $\pm$ 2.73	23.34 $\pm$ 2.51	23.82 $\pm$ 1.78	4.312	<0.05
WC(cm)	83.71 $\pm$ 8.77	87.33 $\pm$ 8.41	89.08 $\pm$ 9.19	3.280	<0.05
SBP(mmHg)	125.51 $\pm$ 12.88	134.67 $\pm$ 21.23	139.53 $\pm$ 15.21	11.646	<0.01
DBP(mmHg)	80.97 $\pm$ 6.94	85.00 $\pm$ 10.10	82.91 $\pm$ 11.18	2.526	>0.05
FBS (mmol/L)	5.45 $\pm$ 0.61	5.69 $\pm$ 1.05	5.37 $\pm$ 1.69	0.545	>0.05
TG (mmol/L)	1.68 $\pm$ 0.67	2.05 $\pm$ 0.99	1.91 $\pm$ 0.90	1.347	>0.05
TC (mmol/L)	4.51 $\pm$ 0.79	5.32 $\pm$ 0.87	5.16 $\pm$ 0.92	7.350	<0.01
LDL (mmol/L)	2.93 $\pm$ 0.59	2.64 $\pm$ 0.85	2.76 $\pm$ 0.85	2.244	>0.05
HDL (mmol/L)	1.25 $\pm$ 0.32	1.15 $\pm$ 0.25	1.18 $\pm$ 0.29	0.964	>0.05
Visfatin(μ g/L)	14.17 $\pm$ 4.74	24.34 $\pm$ 6.32	32.05 $\pm$ 11.40	48.810	<0.01
MMP-9(μ g/L)	131.95 $\pm$ 37.86	206.59 $\pm$ 56.79	311.92 $\pm$ 82.40	64.876	<0.01

注:表 1 中 SBP,DBP,LDL,Visfatin,MMP-9 资料均采用秩和检验,方差齐性者均采用方差分析。

Note: table1 the data of SBP, DBP, LDL Visfatin, MMP-9 adopts Kruskal-Wallis Test, variance homogeneity were drawn by analysis of variance.

3 讨论

MMP-9 又称明胶酶 B,是基质金属蛋白酶类家族的重要成员,它能够降解细胞外基质(extra-cellular matrix, ECM),促进平滑肌细胞的迁移和增殖,促进粥样斑块“纤维帽”的降解,从而加速动脉粥样硬化进程及斑块破裂^[9]。病理研究证实,人颈动脉内膜切除患者,MMP-9 在动脉粥样硬化易损性斑块的表达水平较非易损性斑块明显升高^[2]。动物实验结果表明,动脉粥样

硬化动物之动脉血管管壁和外周血 MMP-9 表达水平明显升高,且增加程度与病变严重程度呈正相关^[3]。本研究观察结果也显示,脑梗死患者血清 MMP-9 表达水平与颈动脉粥样斑块的易损性存在相关。MMP-9 通过降解 ECM 使纤维帽变薄易于破裂,也可促进血管平滑肌细胞增殖、迁移、凋亡和细胞外基质的改变,由于血管重构的作用,偏心分布的动脉粥样硬化病变各段管壁的扩张性不同,增加了斑块周围的机械应力,导致斑块容易破裂^[10]。结合以往的研究结果,认为血中 MMP-9 是预测动

脉粥样硬化斑块易损性的一项重要生物学标志物。

Visfatin 是 2005 年 Fukuhara 等发现一种特异性的内脏脂肪细胞高表达的一种新的脂肪细胞因子,具有广泛的生物学功能,参与机体许多生理与病理过程,近期研究表明,Visfatin 与动脉粥样硬化发生和发展的过程相关。有研究表明^[11,12]内脏白色脂肪组织中有大量巨噬细胞,巨噬细胞内的 Visfatin 呈高水平表达,因此认为 Visfatin 主要来源于脂肪组织的巨噬细胞。Visfatin 通过对人单核细胞株源性巨噬细胞表达的 ATP 结合盒转运蛋白下调,减少细胞内游离胆固醇流出,从而增加细胞内胆固醇酯聚集,促进泡沫细胞的形成,而参与粥样斑块的形成^[5]。孔庆霞等^[7]研究发现,血清 Visfatin 水平与脑梗死的主要发病机制动脉粥样硬化有显著相关性,证实 Visfatin 含量越高越易患动脉粥样硬化。内脂素对炎症因子,如 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-8 具有诱导作用,诱发炎症反应,而炎症反应可能与颈动脉斑块易损性相关^[13]。Visfatin 对人单核-巨噬细胞分泌 MMP-9 的活性具有明显增强的作用^[6]。内脂素还可以诱导人脐静脉内皮细胞分泌 MMP-2 和 MMP-9^[14]。因此,Visfatin 在动脉粥样硬化和降低斑块稳定性方面可能起着重要的作用。

本研究显示,脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者的 BMI、腰围、收缩压、血清 TC、Visfatin 和 MMP-9 水平均高于对照组,差别均有统计学意义。年龄、血压、肥胖、血脂水平作为动脉粥样硬化的危险因素已早为公认。本研究提示高水平血清 Visfatin 和 MMP-9 参与了脑梗死的病理生理过程,与动脉粥样硬化形成相关。我们的研究发现易损性斑块组患者血清 Visfatin 和 MMP-9 表达水平均高于非易损性斑块组。国外研究显示^[15,16],visfatin 可能在斑块不稳定中起一定作用,此次研究与其结论相符。Visfatin 作为一个前炎症介质,其对动脉硬化斑块稳定性影响的具体机制还需进一步研究。这或许是通过影响糖脂代谢、血管内膜的过度增生、多种炎症介质在血管壁中相互作用的失衡引起^[13,14]。相关分析示 Visfatin 与体重指数、腰围、甘油三脂、胆固醇相关,与相关文献报导相符^[17]。此次研究揭示在脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者中血清 Visfatin 表达水平与 MMP-9 呈正相关关系。由此推论,在颈动脉粥样硬化的形成和进展过程中,Visfatin 可通过核转录因子- κ B 信号途径调控 MMP-9 的分泌和活性从而改变斑块的易损性。因此推测,MMP-9 和 Visfatin 联合测定有可能作为一个有效和非侵入性检测脑梗死患者颈动脉粥样硬化不稳定性的临床指标。从近几年的研究中发现内脂素与糖尿病、心脑血管病等有着密切的关系,这为研究动脉粥样硬化的发病机制增加了新内容,在未来内脂素抑制剂的研究及应用有望成为动脉粥样硬化相关疾病治疗中新的分子靶点,将对动脉粥样硬化的预防和治疗具有广泛的应用前景。

参考文献(References)

- [1] 张莉峰,刘运海,杨期东,等.急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的研究[J].卒中与神经疾病,2005,12(3):135-137
Zhang Li-feng, Liu Yun-hai, Yang Qi-dong, et al. A study of carotid artery atherosclerosis in acute cerebral infarction patients [J]. Stroke and Nervous Diseases, 2005, 12(3): 135-137
- [2] Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, et al. Increase Matrix Metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques: A potential role in acute plaque disruption[J]. Stroke, 2000, 31(1): 40-47
- [3] Lemaltre V, Kim HE, Forney-Prescott M, et al. Transgenic expression of matrix metalloproteinase-9 modulates c-ollagen deposition in a mouse model of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2009, 205: 107-112
- [4] 高峰.基质金属蛋白酶-9 及其组织抑制物-1 与颈动脉粥样斑块稳定性相关研究[J].中国病理生理杂志,2007,23(9):1700-1702
Gao Feng. A study of the relationship between stability of carotid plaque between matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of MMPs [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2007, 23(9): 1700-1702
- [5] 康静,成蓓,姜蕾.内脂素对人单核细胞株源性巨噬细胞 ATP 结合盒转运蛋白 A1 的调控[J].临床心血管病杂志,2011,27(9):661-664
Kang Jing, Cheng Bei, Jiang Lei. PPAR γ signal transduction pathway in the foam cell formation induced by visfatin[J]. Journal of Clinical Cardiology, 2011, 27(9): 661-664
- [6] Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis possible role in inflammation and plaque destabilization[J]. Circulation, 2007, 115(8): 972-980
- [7] 孔庆霞,夏敏,蔡高梅,等.脂肪因子 Visfatin 与脑梗死发病机制的相关性研究[J].卒中与神经疾病,2011,18(4):226-228
Kong Qing-xia, Xia Min, Cai Gao-mei, et al. The study of relationships of cerebral infarction's pathogenesis mechanism and adipokine visfatin[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2011, 18(4): 226-228
- [8] Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study[J]. Circulation, 2001, 103: 2171-2175
- [9] Orbe J, Fernandez L, Rodriguez JA, et al. Different expression of MMPs/TIMP-1 in human atherosclerotic lesion: Relation to plaque features and vascular bed[J]. Atherosclerosis, 2003, 170(2): 269-276
- [10] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture[J]. Physiol Rev, 2005, 85(1): 1-31
- [11] Curat CA, Wegner V, Sengens V, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin[J]. Diabetologia, 2006, 49(4): 744-747
- [12] Bemdt J, Klötting N, Kralisch S, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans [J]. Diabetes, 2005, 54(10): 2911-2916
- [13] Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties [J]. J Immunol, 2007, 178: 1748-1758
- [14] Adya R, Tan BK, Chen J, et al. Nuclear factor- κ B induction by visfatin in human vascular endothelial cells: Its role in MMP-2/9 production and activation[J]. Diabetes Care, 2008, 31(4): 758-760
- [15] Van Derveer E, Nong Z, O Neil C, et al. Pre-B cell colony enhancing factor regulates NAD-dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation[J]. Circ Res, 2005, 97(1): 25-34
- [16] Kadooglou NP, Sailer N, Moutzouoglou A, et al. Adipokines: a novel link between adiposity and carotid plaque vulnerability[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42: 1365-1375
- [17] Filippatos TD, Derdemezis CS, Kiortsis DN, et al. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in obese and overweight patient with metabolic syndrome [J]. J Endocrinol Invest, 2007, 30: 323-326