

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.013

• 临床研究 •

急性脑梗死患者颈动脉斑块与基质金属蛋白酶、血清白介素及多肽生长因子的关系研究*

朱 丹¹ 赵旭颖² 李海啸¹ 钱 斐¹ 闫 磊^{1Δ}

(1 南京中医药大学附属医院 江苏省中医院 普内科 江苏 南京 210029; 2 北京中医药大学第三附属医院 老年病科 北京 100029)

摘要 目的:探讨基质金属蛋白酶、血清白介素及多肽生长因子与急性脑梗死患者颈动脉斑块的关系。**方法:**选取于2017年1月至2017年12月期间北京中医药大学第三附属医院老年病科收治的60例急性脑梗死患者作为观察组,根据彩色多普勒超声检测仪进行颈动脉超声检查,将结果分为无斑块组(20例)、稳定斑块组(20例)和不稳定斑块组(20例),选取同期的60例门诊体检健康者作为对照组。采用双抗体夹心酶标免疫吸附法(ELISA)测定血清基质金属蛋白酶MMP-7、MMP-9、MMP-12水平,血清白介素IL-6、IL-8、IL-18以及血清多肽生长因子VEGF和TGF-β1水平,对观察组及对照组的检测结果以及无斑块组、稳定斑块组、不稳定斑块组及对照组的检测结果进行分析研究。**结果:**观察组的血清基质金属蛋白酶MMP-7、MMP-9、MMP-12水平,血清白介素IL-6、IL-8、IL-18水平以及血清多肽生长因子VEGF水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组的血清多肽生长因子TGF-β1水平则显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。稳定性斑块组体质指数显著高于对照组($P<0.05$);不稳定性斑块组与对照组相比,BMI、TC及TG水平均显著升高($P<0.05$),且与无斑块组相比,甘油三酯水平也偏高($P<0.05$)。无斑块组,稳定斑块组及不稳定斑块组的血清基质金属蛋白酶MMP-7、MMP-9、MMP-12水平,血清白介素IL-6、IL-8、IL-18水平以及血清多肽生长因子VEGF和TGF-β1水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中除血清多肽生长因子TGF-β1水平显著低于其它2组外,不稳定斑块组的血清基质金属蛋白酶MMP-7、MMP-9、MMP-12水平,血清白介素IL-6、IL-8、IL-18水平以及血清VEGF水平显著高于其它2组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论:**急性脑梗死患者的血清基质金属蛋白酶、血清白介素以及血清多肽生长因子水平与颈动脉斑块密切相关。

关键词:基质金属蛋白酶;白介素;多肽生长因子;颈动脉斑块;急性脑梗死

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)18-3465-05

Correlation of Carotid Plaque and Matrix Metalloproteinase, Interleukin, Polypeptide Growth Factor Levels of Patients with Acute Cerebral Infraction*

ZHU Dan¹, ZHAO Xu-ying², LI Hai-xiao¹, QIAN Fei¹, YAN Lei^{1Δ}

(1 Department of general internal medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210029, China;

2 Department of Geriatrics, The third affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship of carotid artery plaques and matrix metalloproteinase, interleukin, polypeptide growth factor levels in patients with acute cerebral infraction. **Methods:** 60 patients with acute cerebral infraction in the department of geriatrics of the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine from January 2017 to December 2017 were selected as the observation group and divided into three subgroups, the no carotid plaques (n=20), the stable plaque (n=20), and the vulnerable plaques (n=20) with carotid ultra-sonographic methods. 60 healthy cases from outpatient were selected as the control group. The matrix metalloproteinase of MMP-7, MMP-9, MMP-12, interleukin of IL-6, IL-8, IL-18, and polypeptide growth factor of VEGF, TGF-β1 levels of all patients with acute cerebral infraction and healthy controls were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Then the results of all groups were compared. **Results:** The level of matrix metalloproteinase of MMP-7, MMP-9, MMP-12, interleukin of IL-6, IL-8, IL-18, and polypeptide growth factor of VEGF was higher than that in control group, with significant difference ($P<0.05$). While the content of polypeptide growth factor of TGF-β1 was lower than the control group, with significant difference ($P<0.05$). The body mass index of the stable plaque group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The BMI, TC and TG levels were significantly higher in the unstable plaque group than in the control group ($P<0.05$), and with no plaque. Compared with the block group, the triglyceride level was also high ($P<0.05$). In the no carotid plaque groups, the stable plaque groups, and the vulnerable plaque groups,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81703994)

作者简介:朱丹(1984-),博士,主治医师,主要从事中医药治疗脑血管病方面的研究,电话:13813945115, E-mail: zd323288@163.com

Δ 通讯作者:闫磊(1987-),硕士,主治医师,主要从事中医药治疗心脑血管病方面的研究

(收稿日期:2018-12-28 接受日期:2019-01-24)

the level of matrix metalloproteinase, interleukin and polypeptide growth factor was statistically significant ($P < 0.05$). Except for serum polypeptide growth factor TGF- β 1, it was significantly lower than that of the other 2 groups. The levels of serum matrix metalloproteinase of MMP-7, MMP-9, MMP-12, serum interleukin of IL-6, IL-8, IL-18 and serum VEGF were significantly higher in the unstable plaque group than in the other 2 groups. The difference was statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** Serum matrix metalloproteinases, interleukin and polypeptide growth factors are closely related to carotid plaques in patients with acute cerebral infarction.

Key words: Matrix metalloproteinases; Interleukins; Polypeptide growth factors; Carotid plaques; Acute cerebral infarction

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

Article ID: 1673-6273(2019)18-3465-05

前言

脑梗死亦称缺血性卒中,是现代社会致死致残率较高的疾病之一。脑梗死其中一个病因是动脉粥样硬化,与脑梗死的产生、变化、复发及发生部位有紧密联系。有研究显示,急性脑梗死颈动脉斑块与基质金属蛋白酶、白介素及多肽生长因子有较大联系^[12]。不论是生理活动(血管再生等)亦或病理活动(心血管疾病及炎症等)的产生、发展,基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)都在其中发挥着重要作用^[3-6];白介素主要参与生命体免疫、炎症反应及造血调控,通过损伤血管内膜影响到血管通透性,释放炎症介质,产生动脉粥样硬化,甚至于使得动脉粥样斑块破裂形成血栓^[7-12];多肽生长因子如血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子(Transforming growth factor β 1, TGF- β 1)也与颈动脉粥样硬化斑块易损性有关^[13-16]。目前,大多集中于研究相关指标与脑梗死的关系,而对于白介素、基质金属蛋白酶及多肽生长因子在脑梗死患者发展的不同阶段相应水平变化的研究还相对较少,因此,通过检测本院收治的急性脑梗死患者的相关指标,以健康人群作对照,本研究主要目的是为探讨急性脑梗死颈动脉斑块与基质金属蛋白酶、血清白介素及多肽生长因子的关系,了解其在疾病演变过程中的作用及临床意义,并探讨颈动脉粥样硬化斑块稳定性与这些指标水平的关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料

(1)观察组:选取2017年1月至2017年12月期间于北京中医药大学第三附属医院老年病科收治的60例急性脑梗死患者,不仅符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准,而且均经头颅CT/MRI确诊,其中男32名、女28名,年龄40~82岁,平均年龄(61.3 ± 9.2)岁。经颈动脉超声检查后,根据斑块回声强度以及形态特点将脑梗死患者分为不稳定斑块(包括软斑和溃疡斑)及稳定斑块(包括扁平斑和硬斑)^[17],其中不稳定斑块容易破裂出血脱落形成急性脑血栓。在此基础上,分为3组,分别为无斑块组20例,平均年龄(61.2 ± 7.8)岁;稳定性斑块组20例,平均年龄(64.5 ± 9.6)岁;不稳定性颈脉斑块组20例,平均年龄(70.1 ± 11.7)岁。

(2)对照组:选择同期2017年1月至2017年12月期间于北京中医药大学第三附属医院进行体检的无心、肝、肾、内分泌和脑疾病的健康人60例,其中男36名、女24名,年龄45~76岁,平均(62.3 ± 7.6)岁。经头颅CT检查及颈动脉彩色多普勒

超声检查排除颅内病变、颈动脉粥样硬化可能性。观察组与对照组在年龄、性别等基本资料方面无显著差异($P < 0.05$)。受试者入院后均进行血脂、空腹血糖及肝肾功能检测且均取得患者及其家属的同意。

纳入标准:入选标准:初发脑梗死、病前未采用任何药物治疗且既往无神经系统疾病病史于发病后24 h内入院的患者。排除标准:脑出血、心源性脑栓塞、复发性脑梗死、伴血液系统疾病、自身免疫性疾病及急性感染史;近期使用过抗凝、纤溶药物、糖皮质激素或免疫抑制剂;伴严重的心、肝、肾等脏器疾病。

1.2 样本采集

入院次日采集观察组静脉血5 mL,不抗凝处理,静置,离心力 $1600 \times g$ 离心10 min后,分离血清置于 -20°C 冰箱保存待测。对照组则于体检当天空腹抽取肘静脉血5 mL,检测方法同观察组。

1.3 检测方法

应用ELISA法分别测定血清基质金属蛋白酶MMP-7(基质金属蛋白酶7)、MMP-9(基质金属蛋白酶9)及MMP-12(基质金属蛋白酶12)水平,血清白介素IL-6(白介素6)、IL-8(白介素8)、IL-18(白介素18)水平以及血清VEGF(血管内皮生长因子)和TGF- β 1(转化生长因子)水平,IL-6、IL-8及IL-18试剂盒由北京尚柏生物科技有限公司提供,ELISA试剂盒由法国IMMUNOTECH公司提供。采用彩色多普勒超声检测颈部动脉斑块情况。采用电子血压计(omRON BP-203R VIII C)测量收缩压(SBP)、舒张压(DBP);计算体质指数(BMI);贝克曼全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)及高密度脂蛋白(HDL);应用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FBG)。

1.4 统计学方法

采用SPSS17.0统计软件对数据进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析进行多组间比较,采用t检验进行两组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组基质金属蛋白酶、血清白介素及多肽生长因子的比较

观察组的基质金属蛋白酶MMP-7、MMP-9、MMP-12水平、血清白介素IL-6、IL-8、IL-18水平及多肽生长因子VEGF水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组TGF- β 1水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 病例资料比较

稳定性斑块组体质指数显著高于对照组 ($P<0.05$); 不稳定性斑块组与对照组相比, BMI、TC 及 TG 水平均显著升高 ($P<0.05$), 且与无斑块组相比, 甘油三酯水平也偏高 ($P<0.05$), 其他各组指标比较统计无显著性差异 ($P>0.05$) 具体见表 2。

表 1 两组基质金属蛋白酶、白介素及多肽生长因子水平的比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of matrix metalloproteinase, interleukin and polypeptide growth factor between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	MMP-7 (pg/mL)	MMP-9 (pg/mL)	MMP-12 (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	IL-18 (pg/mL)	VEGF (pg/mL)	TGF- β 1 (pg/mL)
Observation group	60	415.77 $\pm$ 97.25	62.42 $\pm$ 25.98	10.49 $\pm$ 4.49	176.4 $\pm$ 65.82	232.94 $\pm$ 94.74	281.67 $\pm$ 79.01	50.62 $\pm$ 22.93	2577.67 $\pm$ 855.46
Control group	60	272.42 $\pm$ 22.99	49.74 $\pm$ 19.95	7.61 $\pm$ 3.26	58.57 $\pm$ 28.55	103.48 $\pm$ 44.59	148.65 $\pm$ 23.12	22.91 $\pm$ 8.04	3173.00 $\pm$ 747.04
t		11.112	2.999	4.019	12.722	9.576	12.516	8.834	4.06
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 各组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of clinical data in each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	BMI(Kg/m ²)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	FBG(mmol/L)
Vulnerable plaque group	20	127.45 $\pm$ 9.55	81.25 $\pm$ 9.01	26.64 $\pm$ 5.73*	6.23 $\pm$ 1.00*	2.26 $\pm$ 0.72*#	1.76 $\pm$ 0.39	5.20 $\pm$ 1.70
Stable plaque group	20	126.89 $\pm$ 11.09	78.84 $\pm$ 10.43	24.52 $\pm$ 3.87*	5.21 $\pm$ 1.22	1.81 $\pm$ 0.48	1.62 $\pm$ 0.25	5.18 $\pm$ 0.96
Non-plaque group	20	125.28 $\pm$ 11.95	78.28 $\pm$ 10.39	19.24 $\pm$ 4.45	5.21 $\pm$ 1.29	1.58 $\pm$ 0.46	1.60 $\pm$ 0.28	4.85 $\pm$ 1.69
Control group	60	121.32 $\pm$ 10.59	77.26 $\pm$ 8.23	17.11 $\pm$ 4.72	4.67 $\pm$ 0.92	1.52 $\pm$ 0.46	1.56 $\pm$ 0.32	4.80 $\pm$ 1.60

Note: *: compared with the control group, $P<0.05$; #: compared with the non-plaque group: $P<0.05$.

2.3 急性脑梗死各亚组基质金属蛋白酶水平比较

各组的 MMP-7、MMP-9、MMP-12 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中不稳定斑块组的 MMP-7、MMP-9、

MMP-12 水平显著高于其它 3 组 ($P<0.05$) (表 3), 总体水平表现为无斑块组、稳定斑块组、不稳定斑块组逐渐增高。

表 3 各组脑梗死患者 MMP-7、MMP-9 及 MMP-12 水平的比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of MMP-7, MMP-9 and MMP-12 levels in patients with cerebral infarction($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	MMP-7(pg/mL)	MMP-9(pg/mL)	MMP-12(pg/mL)
Vulnerable plaque group	20	533.56 $\pm$ 9.85	70.23 $\pm$ 30.87	11.78 $\pm$ 5.31
Stable plaque group	20	421.14 $\pm$ 21.62	58.09 $\pm$ 21.45	10.29 $\pm$ 3.89
Non-plaque group	20	296.47 $\pm$ 11.13	48.88 $\pm$ 25.84	9.33 $\pm$ 4.51
F		1046.201	6.029	7.965
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 急性脑梗死各亚组血清白介素水平比较

各组的血清白介素 IL-6、IL-8、IL-18 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 4), 总体水平表现为无斑块组、稳定斑块

组、不稳定斑块组逐渐增高。

2.5 急性脑梗死各亚组血清多肽生长因子水平比较

相较于稳定斑块组及无斑块组, 不稳定斑块组 VEGF 水平

表 4 各组脑梗死患者 IL-6、IL-8、IL-18 水平的比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of IL-6, IL-8 and IL-18 levels in patients with cerebral infarction($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	IL-18(pg/mL)
Vulnerable plaque group	20	235.36 $\pm$ 41.29	356.44 $\pm$ 48.37	335.58 $\pm$ 76.67
Stable plaque group	20	184.41 $\pm$ 19.67	223.51 $\pm$ 33.42	318.49 $\pm$ 45.01
Non-plaque group	20	103.27 $\pm$ 22.58	135.74 $\pm$ 22.61	189.51 $\pm$ 9.53
F		250.035	172.096	202.478
P		<0.05	<0.05	<0.05

明显升高,不稳定斑块组 TGF- β 1 水平则显著低于另外两组 VEGF、TGF- β 1 水平比较无统计学差异($P>0.05$)(表 5)。(均 $P<0.05$),而稳定斑块组与无斑块组的脑梗死患者血清

表 5 各组脑梗死患者 VEGF、TGF 水平的比较($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Comparison of VEGF and TGF levels in each group of cerebral infarction($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	VEGF(pg/mL)	TGF- β 1(pg/mL)
Vulnerable plaque group	20	70.21 $\pm$ 25.34	1899.94 $\pm$ 856.63
Stable plaque group	20	45.58 $\pm$ 21.29	2769.91 $\pm$ 777.52
Non-plaque group	20	43.33 $\pm$ 19.89	2702.36 $\pm$ 903.24
F		42.593	11.354
P		<0.05	<0.05

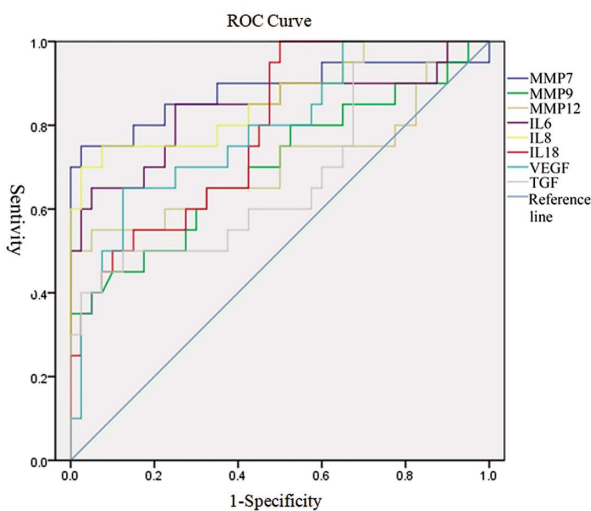


图 1 ROC 曲线分布图

Fig. 1 Distribution of ROC curves

2.6 ROC 曲线预测

利用 ROC 曲线分析比较相关细胞因子水平预测不稳定斑块(脑梗死)的价值,发现 MMP7 及 IL-8 的曲线下面积、灵敏度及特异度都较高,具体见图 1 及表 6。

表 6 相关细胞因子水平曲线下面积、最佳截点、灵敏度、特异度及约登指数比较

Table 6 Comparison of area, optimal cut-off point, sensitivity, specificity and Jordan index of related cytokine levels

Index	AUC(95%CI)	Optimal Cut-off Point	Sensitivity	Specificity	Jordan Index
MMP-7(pg/mL)	0.883	450.74	0.75	0.975	0.725
MMP-9(pg/mL)	0.703	81.70	0.45	0.90	0.35
MMP-12(pg/mL)	0.711	13.14	0.55	0.95	0.50
IL-6(pg/mL)	0.836	178.48	0.85	0.75	0.60
IL-8(pg/mL)	0.863	263.94	0.75	0.925	0.675
IL-18(pg/mL)	0.788	330.195	0.55	0.85	0.40
VEGF(pg/mL)	0.789	62.135	0.65	0.875	0.525
TGF- β 1(pg/mL)	0.686	3023.2	0.5	0.875	0.375

3 讨论

当今社会致死的主要原因有三个,分别为脑血管病、心肌

梗死和癌症,这其中脑梗死占据我国居民死亡率的第二位^[18,19],属于脑血管疾病中最常见的疾病,多发生于老年人,是由于脑部血液出现问题后造成供应障碍,使得脑组织出现缺血、缺氧性坏死症状,而引起的颅脑神经功能受损^[20],最常见为颈动脉粥样硬化,大部分的急性脑梗死均与动脉粥样硬化(AS)直接相关^[2]。目前,动脉粥样硬化已被大多数学者认为是一种炎症性疾病,特别是在 1983 年 Fabricant 等成功在动物体内建立动脉粥样硬化模型以后,并发现血管内皮功能障碍及炎症反应的相互作用与动脉粥样硬化形成有关^[2]。根据斑块回声强度以及形态特点,可以将颈动脉斑块分为稳定斑块和不稳定斑块;稳定斑块特点是不易破裂、炎症细胞少、纤维帽较厚;不稳定斑块特点是炎症细胞多、有新生微血管、纤维帽薄、脂质核心较大。相较于稳定斑块,不稳定斑块更容易脱落,引起血栓^[21]。

动脉粥样硬化斑块稳定性与斑块内部的炎症反应有关,炎症反应不仅贯穿动脉粥样硬化的全过程,而且参与了急性脑梗死的病理生理过程,加重了脑组织的损伤^[22,23]。通过调控多种细胞(如平滑肌细胞、内皮细胞及炎性细胞)的增殖效应,炎症介质能够推动粥样斑块病变程度及改变斑块结构。MMPs(基质金属蛋白酶类)属于含锌内肽酶家族,由钙离子激活,主要作用是降解细胞外基质成分,能够被体内多种细胞(如单核细胞、巨噬

细胞、内皮细胞及平滑肌细胞等)分泌^[1],在炎症愈合、肿瘤生理病理过程中表达^[24,25]。白介素(如 IL-6、IL-8、IL-18 等)作为促炎症因子,在动脉粥样硬化和脑梗死继发性脑损伤发生中具有重要

意义,其中可能的作用机制是通过直接刺激炎症细胞因子促进炎症反应,或者通过细胞毒作用以及激活靶细胞释放溶酶体等,产生氧自由基,破坏脂类及糖类代谢,损伤脑组织^[26-28]。同时,白介素类也会增加斑块的易损性,其升高程度与脑梗死的严重程度有关^[22,23]。本文在排除脑梗死面积大小的影响下,对炎症因子基质金属蛋白酶及白介素在脑梗死急性期的水平进行了观察,发现观察组处于脑梗死急性期的基质金属蛋白酶及白介素水平较对照组明显升高,总体水平表现为无斑块组、稳定斑块组、不稳定斑块组逐渐增加,各组间比较均有统计学意义($P<0.05$),且发现 MMP7 及 IL-8 的曲线下面积、灵敏度及特异度都较高。提示所观察的基质金属蛋白酶及白介素水平的升高与颈动脉斑块有关系,表明在脑梗死急性期这些因子参与了脑梗死的炎症反应,侧面反映出动脉粥样硬化斑块性质的不稳定性与发生脑梗死的可能性有关,MMP7 及 IL-8 用于预测不稳定斑块的可能性较高。

VEGF(血管内皮生长因子)和 TGF- β 1(转化生长因子)属多肽生长因子,能促进血管内皮细胞分裂,诱导血管生成。VEGF 作为血管内皮细胞产生的唯一作用生长因子,能够在发生缺血性脑血管病时,利用脑损伤和缺氧诱导 VEGF 表达量增加,以此通过维持内皮细胞的完整性达到保护血管的作用^[29]。除此以外,VEGF 还有保护缺血脑组织的作用,主要是通过 NO 舒张血管平滑肌以及提升血流恢复速度两种方式。也因此,认为 VEGF 能够保护脑梗死患者的神经功能,对临床神经功能缺损程度的判断也十分有效。TGF- β 1 具有多种作用,如抗氧化、调节炎症反应、阻止细胞凋亡、调节相关细胞反应等,在发生缺血缺氧性脑损伤过程时,对于早期中枢神经系统炎症反应的抑制作用能够减轻脑水肿程度及减小脑梗死面积,增加微血管的产生,起到保护神经元以及修复脑组织损伤的作用^[21]。本研究观察分析 VEGF 水平后发现,脑梗死急性期的观察组数据较对照组明显升高,总体水平表现为无斑块组、稳定斑块组、不稳定斑块组逐渐增加;而观察组 TGF- β 1 水平则较之明显降低,总体水平表现为无斑块组、稳定斑块组、不稳定斑块组逐渐降低,各组间比较均有统计学意义($P<0.05$),提示多肽生长因子(VEGF 及 TGF- β 1)在颈动脉粥样斑块的形成、破裂及血栓的形成过程中起到了重要作用。同时本研究还发现在脑梗死急性期多肽生长因子无斑块组与稳定斑块组无明显差别,可能是与治疗干预有关系,需要进一步扩大样本量检测观察。虽然有研究认为 TGF- β 1 能够稳定动脉粥样硬化斑块,防止动脉粥样硬化斑块发展成为不稳定斑块,但是这其中的作用机制仍不十分明确,还有待进一步研究^[13-16]。有 Meta^[30]分析认为,颈动脉粥样硬化在中国人群中与脑梗死复发存在一定相关性,但本文中并没有对此进行深入研究,还需作进一步调查分析。

综上所述,急性期脑梗死患者基质金属蛋白酶、白介素及血管内皮生长因子水平显著高于健康对照组,斑块状态越不稳定,其水平越高;而转化生长因子水平则较之显著降低,且都具有相关一致性。总之,本研究发现基质金属蛋白酶、白介素及多肽生长因子与急性脑梗死患者颈动脉斑块有密切联系,可作为判断急性期脑梗死患者斑块稳定性的重要参数,为急性脑梗死相关因子干预治疗找到新方向。

参考文献(References)

- [1] 姚汉云,文芳,董新宇.急性脑梗死患者血清基质蛋白酶-9与颈动脉斑块及血管内皮功能的相关性[J].神经损伤与功能重建,2016,11(1): 18-21
- [2] 黄家俊,杜林,汪永强,等.脑梗死患者颈动脉斑块与炎症因子的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(14): 6-8
- [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,2018,5(1): 34-37
- [4] 王英歌,陈露,张新江,等.老年脑梗死患者血浆 MMP-9、CD105 和 TIMP-1 的表达水平及其与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性[J].中国老年学杂志,2017,37(12): 15-17
- [5] 肖承年,梁海山,刘美英,等.急性脑梗死患者颈动脉斑块与 MMP-7、MMP-12 及超敏 C 反应蛋白的关系研究 [J]. 中国当代医药,2015,31(25): 54-56
- [6] 王璐,付蓉,李昌,等.血清基质金属蛋白酶9水平与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的关系[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(1): 21-24
- [7] 祝腊香,庞洪波,李雪芹.急性脑梗死血清 IL-6、hs-CRP 与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J].中国煤炭工业医学杂志,2013,16(8): 15-18
- [8] 闫海波.急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性与血清脂联素、白细胞介素-8 水平的相关性 [J]. 重庆医学,2017,46(8): 139-140
- [9] 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
- [10] 毕显梅,王永久,刘坤,等.急性脑梗死患者颈动脉斑块稳定性与血浆 IL-18、MMP-9 的相关性研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2013,20(4): 256-259
- [11] 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,2015,21(15): 1765-1767
- [12] 张帆,卢红,王传升,等.多种脂肪细胞因子与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系 [J]. 中风与神经疾病,2013,30(8): 685-688
- [13] 张文静,朱涛,张永,等.血管内皮功能与急性脑梗死患者梗死类型及颈动脉斑块性质的相关性 [J]. 现代生物医学进展,2016,16(30): 5886-5889
- [14] 胡锦全,李贞艳,刘永丽,等.急性脑梗死后血管内皮功能变化及其与梗死类型和颈动脉斑块性质的相关性 [J]. 海南医学院学报,2015,21(12): 1713-1715
- [15] 吴玉芬,卢昌均,顿玲露,等.转化生长因子 β 1 对动脉粥样硬化性脑梗死患者斑块稳定性的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志,2015,13(9): 25-28
- [16] 姚环.脑梗死动脉粥样硬化斑块稳定性与血浆 MMP-9、TGF- β 1、TIMP-1 表达相关性研究[D].中南大学,2014
- [17] 何文.颈动脉彩色多普勒超声与临床[M].北京:科学技术文献出版社,2007: 11-64
- [18] 汪云,曹金霞,姜建东,等.和肽素与急性脑梗死病情及近期预后的关系[J].重庆医学,2014,43(32): 4335-4337

- Journal of Anesthesia/journal Canadien Danesthésie, 2014, 61 (10): 943-950
- [20] Lv R, Zheng J, Ye Z, et al. Advances in the therapy of hyperoxia-induced lung injury: findings from animal models [J]. Undersea Hyperb Med, 2014, 41(3): 183-202
- [21] Chaudhury A, Gaude G S, Hattiholi J. Effects of oral montelukast on airway function in acute asthma: A randomized trial [J]. Lung India Official Organ of Indian Chest Society, 2017, 34(4): 349-354
- [22] Alhabboo D J, Sultan K O, Najim Z, et al. Psychiatric Manifestation of Patients with Bronchial Asthma in Mosul, Iraq[J]. Psychiatr Danub, 2017, 17(1): 649-651
- [23] Liccardi G, Calzetta L, Barrile A, et al. Is the risk of developing atopic sensitization and bronchial asthma in animal laboratory workers preventable in well-defined susceptible individuals? [J]. Journal of Occupational Health, 2017, 59(3): 310-311
- [24] Karani L W, Tolo F M, Karanja S M, et al. Safety and Efficacy of *Prunus africana* and *Warburgia ugandensis* Against Induced Asthma in BALB/c Mice [J]. European Journal of Medicinal Plants, 2017, 3(3): 345-368
- [25] Watanabe Y, Wada H, Sakakura K, et al. A Pitfall in the Diagnosis of Eosinophilic Myocarditis in a Patient who Received Steroid Therapy [J]. Internal Medicine, 2017, 56(2): 157-161
- [26] Jns D, Iah V D B, Annema J T, et al. Acute Radiological Abnormalities after Bronchial Thermoplasty: A Prospective Cohort Trial[J]. Respiration, 2017, 94(3): 258-262
- [27] Seo H J, Lee P H, Kim B G, et al. Methacholine bronchial provocation test in patients with asthma: serial measurements and clinical significance[J]. Korean Journal of Internal Medicine, 2018, 33 (4): 807-814
- [28] Yamaoka A, Miyata K, Narimatsu E, et al. Cerebral air embolism associated with penetrating lung injury: a case report and review of the literature[J]. Acute Med Surg, 2017, 4(2): 213-216
- [29] Witusik A, Mokros, Pietras T. Knowledge on bronchial asthma among teachers and educators - preliminary results of a pilot [J]. Pol Merkur Lekarski, 2017, 42(247): 26-29
- [30] Khaitov M R, Gaisina A R, Shistudylovskiy I P, et al. The role of interleukin-33 in pathogenesis of bronchial asthma. New experimental data[J]. Biochemistry, 2018, 83(1): 13-25

(上接第 3469 页)

- [19] Okabe T, Aida N, Niwa T, et al. Early magnetic resonance detection of cortical necrosis and acute network injury associated with neonatal and infantile cerebral infarction [J]. Pediatr Radio1, 2014, 44 (5): 597-604
- [20] 肖承年, 梁海山, 刘美英, 等. 急性脑梗死患者颈动脉与 MMP-7、MMP-12 及超敏 C 蛋白的关系研究 [J]. 中国当代医药, 2015, 22 (25): 23-25
- [21] 尹家琛. 血清 TGF- β 1、oxLDL、IGF-1 于老年脑梗死病情及颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4243-4245
- [22] 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
- [23] 赵焱, 操礼琼, 石瑜瑜, 等. 急性脑梗死与血清炎症因子及颈动脉粥样硬化关系的研究 [24] 杨红霞. 奥扎格雷联合丹参酮 II A 磺酸钠治疗急性脑梗死 40 例临床分析[J]. 吉林医学, 2015, 36(2): 230
- [24] 潘丽华. 血栓通注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及不良反应分析[J]. 中国伤残医学, 2015, 23(3): 142-143
- [25] 刘建东, 秦合伟. 血管软化丸辅助脑梗死并颈动脉粥样硬化斑块对血流变和血清炎症因子的影响[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(1): 45-46
- [26] 桂千, 程庆璋. 急性脑梗死患者血液炎症因子水平与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 卒中与神经疾病, 2014, 21(4): 222-224
- [27] 孙志华, 李兰, 康志新, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子 mRNA 表达与颈动脉斑块性质关系的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 5(8): 918-919
- [28] 金岗生, 冯炯, 陈衍, 等. 急性脑梗死患者 VEGF 浓度变化与 NIHSS 评分的关系[J]. 中国现代医生, 2016, 54(19): 17-20
- [29] 韩英博, 李爱丽, 姚建华, 等. 血管内皮生长因子对急性脑梗死的保护作用[J]. 中国实验诊断学, 2016, 13(2): 334-337
- [30] 肖章红, 丁立东, 柯开富. 颈动脉粥样硬化斑块对脑梗死患者病情及其复发的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(4): 269-271