

## ·临床研究·

腔隙性脑梗死患者血清细胞因子水平  
与外周动脉弹性及舒张功能的关系黄倩<sup>a</sup>, 曾娇<sup>a</sup>, 苟伟<sup>b</sup>

## 作者单位

成都市第七人民医院 a. 检验科, b. 神经内科

成都 610000

## 收稿日期

2019-07-08

## 通讯作者

黄倩

soekma@163.com

**摘要** 目的:探讨腔隙性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、白介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平与颈动脉弹性及肱动脉舒张功能的关系。方法:选取腔隙性脑梗死患者126例(研究组)和80例健康体检者(对照组)。2组均行血清MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平检测,利用血管回声跟踪技术测定颈动脉弹性相关参数(压力应变弹性系数 $E_p$ 、僵硬度 $\beta$ 、顺应性AC、增大指数AI、脉搏波传导速度PWV $\beta$ ),同时测量肱动脉内径变化率。分析MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平与颈动脉弹性及肱动脉舒张功能受损的相关性。结果:研究组的血清MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平均高于对照组( $P<0.05$ )。与对照组相比,研究组的 $E_p$ 、 $\beta$ 、AI、PEV $\beta$ 水平明显更高,AC水平更低( $P<0.05$ )。研究组中,与舒张功能未受损患者相比,受损患者的血清MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平更高( $P<0.05$ )。MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP与 $\beta$ 、PWV $\beta$ 、舒张功能受损率均呈正相关(均 $P<0.05$ ),与 $E_p$ 、AC、AI均无相关性(均 $P>0.05$ )。结论:腔隙性脑梗死患者的血清MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平均与颈动脉弹性、肱动脉舒张功能密切相关。

**关键词** 腔隙性脑梗死;颈动脉;基质金属蛋白酶-9;压力应变弹性系数;舒张功能

中图分类号 R741;R743.3 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssngcj.20190105

本文引用格式:黄倩,曾娇,苟伟.腔隙性脑梗死患者血清细胞因子水平与外周动脉弹性及舒张功能的关系[J].神经损伤与功能重建,2020,15(7):410-412.

脑梗死是指各种原因引起的脑部血液供应障碍,进而引起脑组织缺血缺氧性坏死。临床根据发病机制的不同,又将脑梗死分为脑栓塞、腔隙性脑梗死、动脉血栓性脑梗死几类,其中腔隙性脑梗死指大脑半球或脑干深部的小穿通动脉血管壁发生病变,引起管腔闭塞而形成小的梗死灶,病情相对轻微<sup>[1]</sup>。高血压引起的脑部小动脉粥样硬化性病变及玻璃样变是腔隙性脑梗死的主要病理基础。研究指出<sup>[2]</sup>,在动脉粥样硬化形成过程中,慢性炎症反应和氧化应激反应均有参与。氧化低密度脂蛋白(Oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、高敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)在动脉粥样硬化形成、发展过程中均发挥重要作用<sup>[3]</sup>。外周动脉弹性功能及舒张功能改变是动脉粥样硬化的早期事件,但目前关于ox-LDL、CRP等慢性炎症及氧化应激反应相关指标与腔隙性脑梗死患者外周动脉弹性及舒张功能关系的研究较少。本研究拟通过对比分析腔隙性脑梗死患者和健康正常人的血清MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平及颈动脉弹性、肱动脉舒张功能指标,以明确这四项指标对腔隙性脑梗死患者早期外周动脉弹性及舒张功能损伤的预测价值。

## 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

选取2017年1月至2019年3月本院收治的腔

隙性脑梗死患者126例为研究组。纳入标准:符合腔隙性脑梗死诊断标准<sup>[4]</sup>,并经头颅MRI或CT确诊;满足动脉粥样硬化诊断标准<sup>[5]</sup>;近3个月内未应用过他汀类药物。排除标准:伴严重肝、肾、心、肺功能不全;出血性脑血管病;合并恶性肿瘤;合并自身免疫性疾病;老年痴呆或精神病;近1月内有心脑血管急性血管并发症;近6月内有外伤史或手术史。男69例,女57例;年龄42~73岁,平均(52.56±4.75)岁。另选取同期在本院进行体检的健康志愿者80例为对照组,男48例,女32例;年龄45~72岁,平均(53.41±3.65)岁;无冠脉粥样硬化性心脏病、高脂血症、肝肾功能不全、糖尿病、高血压、甲状腺疾病等。2组的性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。所有受试者均对本研究知情同意。本研究通过本院医学伦理委员会批准。

## 1.2 方法

1.2.1 实验室检查 采集2组的空腹静脉血4 mL,室温静置1 h,离心15 min(转速2 000 r/min),保存血清,置于-20℃保存待检。采用酶联免疫吸附法测定MMP-9、ox-LDL、IL-6水平,采用免疫比浊法测定hs-CRP水平。

1.2.2 颈动脉弹性指标检查 选用ALOKA公司生产的SSD- $\alpha$  10型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率7.5~13 MHz。受试者平卧于检查床上,充分暴露颈部,在颈总动脉窦部下缘下方2 cm的位置取样,取样门垂直于血管壁并置于血管外中膜处,启动血管回声跟踪技术,连续获取12个以上心动周期的颈总

动脉内径变化曲线。选取8~10个心动周期的满意图像,输入e-DMS,即刻分析并存储数据。测量指标包括:收缩压(Ps)、舒张压(Pd)、收缩期血管内径(Ds)、舒张期血管内径(Dd)、外向脉搏波和反向折返波重合处与收缩期脉搏波最高点的差值(ΔP)、整个脉搏波的振幅(PP)。所有数据均测量3次取均值,计算左右两侧颈动脉平均值,然后根据公式计算压力应变弹性系数 $E_p=(P_s-P_d)/[(D_s-D_d)/D_d]$ 、僵硬度 $\beta=\ln(P_s/P_d)/[(D_s-D_d)/D_d]$ 、顺应性 $AC=\pi(D_s^2-D_d^2)/[4(P_s-P_d)]$ 、增大指数 $AI=\Delta P/PP$ 、脉搏波传导速度 $PWV\beta=(\beta Pd/2\rho)^{1/2}$ 。

1.2.3 肱动脉舒张功能检查 研究组患者取平卧位,上肢外展,将探头放置在肘关节上方2~3 cm的位置,找到肱动脉,在肱动脉长轴处测量舒张末期基础内径(D0),舌下含服0.5 mg硝酸甘油,5 min后在相同位置重复测量舒张末期内径(D1),测量3次取均值。根据测量前后的舒张末期内径,计算肱动脉舒张变化率 $EID=(D1-D0)/D0\times 100\%$ ,若 $EID<4\%$ ,则判定为舒张功能受损。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件处理数据,计数资料以率(%)表示, $\chi^2$ 检验;计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,t检验,相关分析采用Pearson法,

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平比较

研究组的血清MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

2.2 2组颈动脉弹性相关指标比较

与对照组相比,研究组的 $E_p$ 、 $\beta$ 、AI、 $PEV\beta$ 水平明显更高,AC水平明显更低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 2组肱动脉舒张功能比较

研究组51例患者的EID值 $<4\%$ ,舒张功能受损发生率为40.48%。根据舒张功能是否受损分为受损亚组与未受损亚组,与未受损亚组相比,受损亚组的血清MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平明显更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

2.4 血清指标与颈动脉弹性指标及肱动脉舒张功能受损率的相关性分析

相关性分析显示,MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP与 $\beta$ 、 $PWV\beta$ 、舒张功能受损率均呈正相关(均 $P<0.05$ ),与 $E_p$ 、AC、AI均无显著相关性(均 $P>0.05$ ),见表4。

表1 2组的血清MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	MMP-9/(ng/mL)	ox-LDL/(μg/mL)	IL-6/(ng/L)	hs-CRP/(mg/L)
对照组	80	65.82±22.71	146.25±25.36	101.65±10.64	1.28±0.39
研究组	126	93.68±23.65	223.27±18.85	145.85±13.65	4.92±0.75
t值		18.956	24.955	19.051	8.957
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表2 2组的颈动脉弹性相关指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	$E_p$	$\beta$	AC	AI	$PWV\beta$
对照组	80	117.36±15.45	10.25±1.76	0.68±0.04	12.58±6.41	6.85±0.74
研究组	126	151.16±45.36	13.74±2.75	0.51±0.05	18.26±7.34	8.50±1.39
t值		23.021	9.659	6.335	4.958	3.665
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表3 舒张功能受损与未受损腔隙性脑梗死患者的血清指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	MMP-9/(ng/mL)	ox-LDL/(μg/mL)	IL-6/(ng/L)	hs-CRP/(mg/L)
未受损亚组	75	85.75±21.63	206.54±32.54	130.51±14.85	3.26±0.97
受损亚组	51	106.65±20.54	254.74±17.20	168.52±12.28	6.01±1.25
t值		16.021	15.474	36.051	6.955
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表4 血清指标与颈动脉弹性指标及肱动脉舒张功能受损率的相关性分析

项目	MMP-9		ox-LDL		IL-6		hs-CRP	
	r	P	r	P	r	P	r	P
$E_p$	0.165	0.065	0.095	0.082	0.105	0.096	0.155	0.071
$\beta$	0.462	0.036	0.744	0.025	0.711	0.009	0.694	0.011
AC	0.024	0.069	0.067	0.095	0.094	0.105	0.203	0.061
AI	0.019	0.074	0.079	0.105	0.087	0.154	0.165	0.067
$PWV\beta$	0.784	0.041	0.685	0.035	0.965	0.033	0.814	0.023
舒张功能受损率	0.611	0.031	0.814	0.014	0.665	0.021	0.709	0.017

### 3 讨论

随着对脑血管病变研究的不断深入,血管壁病变已被公认为是脑梗死发生的根本性因素。动脉粥样硬化为慢性疾病,其引起的脑卒中、冠心病等心脑血管疾病是威胁人类健康的重大杀手。脑部供血与颈动脉密切相关,国内外研究<sup>[6,7]</sup>都指出颈动脉粥样硬化及动脉硬化是引发脑血管疾病尤其是脑梗死的主要病理学基础。外周血管壁弹性减弱、舒张功能改变通常先于动脉粥样硬化发生,所以进行外周血管弹性及舒张功能监测,对于早期发现动脉粥样硬化改变,预测心脑血管危险事件的发生具有重大意义。

本研究通过监测腔隙性脑梗死患者和正常健康人的颈动脉弹性指标、肱动脉舒张功能,发现腔隙性脑梗死患者的Ep、β-AI、PEVβ水平明显高于健康人,AC水平及肱动脉舒张功能受损发生率均明显低于健康人。这也证实动脉弹性及舒张功能改变与脑梗死的发生有密切联系。颈动脉粥样硬化并非单纯的脂质聚积,通常还伴有基质降解和慢性炎症反应。MMP-9在正常组织中会受到金属蛋白酶组织抑制剂的抑制,所以表达水平较低,但在病理条件下表达会明显升高,同时还会激活其他基质金属蛋白酶家族成员,共同发挥细胞外基质降解作用,从而使纤维帽结构削弱,增加斑块形成风险,降低血管弹性。国外有研究指出<sup>[8]</sup>,相比野生型小鼠,MMP-9基因缺陷小鼠的平滑肌细胞迁移活性、收缩胶原能力明显更弱,提示MMP-9可能参与血管壁的基质降解与重构。国内报道显示<sup>[9]</sup>,动脉粥样硬化斑块存在MMP-9过度表达特征,MMP-9活性增强,并且相比稳定性斑块,不稳定性斑块的MMP-9表达水平更高,活性更强,这表明MMP-9与动脉粥样硬化斑块的稳定性有密切联系。本研究结果显示,相比健康人群,腔隙性脑梗死患者的血清MMP-9表达水平明显更高,这与相关文献<sup>[10]</sup>结论相符。

ox-LDL由低密度脂蛋白脂质氧化而来,其能结合巨噬细胞形成大量泡沫细胞,促使脂质沉积,从而破坏血管内皮完整性,进而造成血管平滑肌受损。血管平滑肌受损可诱导单核细胞、低密度脂蛋白迁移至血管内膜下,从而加快动脉粥样硬化形成。还有研究证实<sup>[11]</sup>,ox-LDL能与血小板表面黏附的脂质蛋白进行结合,激活血小板,诱导血小板聚集,导致血栓形成,进而增加脑血管意外发生风险。动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎症性疾病,实验指出CRP可诱导血管内皮细胞分泌表面黏附因子,其能直接加剧动脉粥样硬化的炎症反应,其与动脉粥样硬化的发生、发展均显著相关。由于动脉粥样硬化的炎症反应程度较低,常规CRP检测方法的敏感性通常较低,采用hs-CRP作为反映低程度炎症反应的指标有较高的敏感性。IL-6为促炎性细胞因子,其在正常人体中的含量较低,但脑梗死发生后,患者血清及脑组织中的IL-6水平会快速增加,并且病情越严重,IL-6表达越高。IL-6高表达表明巨噬细胞处于激活状态,凝血因子开始启动,此时炎症部位的纤维母细胞快速增生、胶原沉积,容易引发组织损伤<sup>[12]</sup>。本研究也发现,相比正常健康人,腔隙性脑梗死患者的ox-LDL、hs-CRP、IL-6水平明显更高,提示ox-LDL、

hs-CRP、IL-6可能均参与脑梗死发病过程,这与相关文献<sup>[13]</sup>结论相符。相关性分析发现,MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP与β-PWVβ、舒张功能受损率均呈正相关,这与郝光等<sup>[14]</sup>的报道结论相符,说明MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平的升高与颈动脉弹性及舒张功能改变显著相关,并且血清指标升高幅度越大,颈动脉弹性及舒张功能改变越明显。其作用机制可能为,MMP-9上调可激活MMP-8、MMP-3等基质金属蛋白酶,各类基质金属蛋白酶协同作用大量降解细胞外基质,降低血管弹性,并且随着细胞外基质降解的加重,血管平滑肌受损,舒张功能也会受到影响;ox-LDL通过结合巨噬细胞引起脂质沉积,损伤血管内皮及平滑肌细胞,从而引起血管壁弹性及舒张功能改变;hs-CRP通过结合受损内皮细胞,产生IL-6、IL-1等炎症因子,使血管内皮受损加重,从而引起血管弹性及舒张功能改变<sup>[15]</sup>。

综上所述,腔隙性脑梗死患者的血清MMP-9、ox-LDL、IL-6、hs-CRP水平均与颈动脉弹性、肱动脉舒张功能密切相关,其可作为临床早期发现外周动脉弹性及舒张功能病变,预测脑梗死发病风险的有效参考指标。

### 参考文献

- [1] 冯春青, 黄达, 胡少敏, 等. 急性腔隙性脑梗死后进展性脑微出血的临床特征及与肾功能减退的相关性分析[J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40: 817-820.
- [2] 贾杰芳, 刘玉美, 杨文东, 等. 原发性高血压并发颈动脉粥样硬化患者血清HCY水平与氧化应激的关系[J]. 山东医药, 2017, 57: 86-87.
- [3] 宋颖, 李晓燕. 冠状动脉粥样硬化斑块稳定性与血清基质金属蛋白酶-9及超敏C反应蛋白浓度的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23: 610-613.
- [4] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 65-69.
- [5] Halliday A, Bax JJ. The 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018, 55: 301-302.
- [6] 杜平, 刘恩, 李承. 中老年人颈动脉粥样硬化斑块性质与缺血性脑血管病临床相关性分析[J]. 山西医药杂志, 2018, 47: 779-781.
- [7] Anufriev PL, Evdokimenko AN, Gulevskaya TS. Cerebral infarctions in vertebrobasilar artery atherosclerosis [J]. Arkh Patol, 2018, 80: 3-10.
- [8] Gough PJ, Gomez IG, Wille PT, et al. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice[J]. J Clin Invest, 2006, 116: 59-69.
- [9] 李燕华, 范秉林, 韦俊杰, 等. 急性脑梗死患者血清IL-35、MMP-9与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中风与神经疾病, 2017, 34: 597-599.
- [10] 陈昱琛, 周瀚, 邹佳瑜, 等. 腔隙性脑梗死患者颅内动脉钙化程度与粥样斑块性质、氧化应激反应的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24: 413-416.
- [11] 黄蕊, 黄永, 刘兴钊, 等. 血清ox-LDL、AIP水平与急性脑梗死患者颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. 中国医药导报, 2018, 15: 61-64.
- [12] 陈孝伟, 刘颖, 朱晓敏, 等. 急性脑梗死患者Ang II及免疫指标IL-6、IgG、C3的变化研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 352-353.
- [13] Yao H, Lv J. Statin Attenuated Myocardial Inflammation Induced by PM2.5 in Rats.[J]. Acta Cardiol Sinica, 2017, 33: 637-645.
- [14] 郝光, 宋爱霞, 韩潮, 等. 脑梗死患者血清ox-LDL、hs-CRP、MMP-9水平与颈动脉弹性的相关性[J]. 江苏大学学报(医学版), 2015, 25: 516-519.
- [15] 杨占清, 秦亮, 王立坤, 等. 脑梗死病人血清ox-LDL、hs-CRP、MMP-3水平与外周动脉弹性及舒张功能的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15: 232-234.

(本文编辑:王晶)