

基质金属蛋白酶-9 及白细胞介素-6 对颈动脉粥样硬化斑块易损性的影响

王薇 车玉琴 王元元 樊建华 张红岩 吕回

【摘要】 目的 探讨 MMP-9 及 IL-6 与人颈动脉粥样硬化斑块易损性的关系。方法 选择急性脑梗死患者 69 例和健康对照者 20 例,根据粥样硬化斑块性质分为易损性斑块组和非易损性斑块组,比较两组患者血清 MMP-9 和 IL-6 水平,并对二者间关系进行相关分析。结果 非易损性斑块组患者血清 MMP-9 和 IL-6 表达水平高于正常对照组(均 $P = 0.000$),易损性斑块组表达水平高于非易损性斑块组和正常对照组(均 $P = 0.000$),MMP-9 和 IL-6 在外周血中的表达变化与斑块易损性呈正相关关系($r = 0.836$, $P = 0.043$)。结论 血清 MMP-9 和 IL-6 是促进颈动脉粥样硬化斑块易损的重要因素,IL-6 可上调 MMP-9 的表达水平。

【关键词】 动脉粥样硬化; 基质金属蛋白酶-9; 白细胞介素 6; 脑梗死

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.019

The effect of serum MMP-9 and IL-6 on the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque

WANG Wei, CHE Yu-qin, WANG Yuan-yuan, FAN Jian-hua, ZHANG Hong-yan, LÜ Hui

Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, Liaoning, China

Corresponding author: CHE Yu-qin (Email: lnsycheq@163.com)

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship of MMP-9 and IL-6 and the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque. **Methods** According to the plaque vulnerability, 69 patients with acute cerebral infarction were divided into vulnerable plaque group ($n = 35$) and invulnerable plaque group ($n = 34$). Twenty healthy subjects were selected as controls (control group). The levels of serum IL-6 and MMP-9 were examined. **Results** The level of MMP-9 and IL-6 in the invulnerable plaque group was significantly higher than that in control group ($P = 0.000$, for all). The level of MMP-9 and IL-6 in the vulnerable plaque group was higher than that in the invulnerable plaque group and control group ($P = 0.000$, for all). A positive correlation was observed between the expression of MMP-9 and IL-6 plaque ($r = 0.836$, $P = 0.043$). **Conclusion** MMP-9 and IL-6 are important factors for the promotion of vulnerable plaque. IL-6 may up-regulate the expression of MMP-9.

【Key words】 Atherosclerosis; Matrix metalloproteinase 9; Interleukin-6; Brain infarction

本研究通过观察急性脑梗死患者外周血基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和白细胞介素-6(IL-6)表达特点,探讨其与颈动脉粥样硬化斑块易损性之间的关系,以为易损性斑块的早期防治提供一些临床参考依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 病例选择 (1)诊断符合第四届全国脑血管

病学术会议修定的缺血性卒中诊断标准,并经 CT 和(或)MRI 检查明确诊断。(2)根据 CT、DWI、CTA 和(或)MRA,以及颈动脉彩色超声检查结果,选择中国缺血性卒中亚型(CISS)分型^[1]中穿支动脉为责任血管,并经彩色超声检查证实存在颈动脉粥样斑块患者。(3)首次发病并于发病 < 24 h 入院。(4)存在以下疾病或既往史者不作为本研究受试对象:严重心律失常、心力衰竭、急性冠脉综合征、恶性肿瘤、发病前 6 个月内发生过严重外伤、发病前 6 个月内曾患严重感染、慢性肝肾疾病、自身免疫性疾病、近期手术史、近期应用过糖皮质激素或免疫抑制药、近 6 个月服用过他汀类药物者。

作者单位:110032 沈阳,中国医科大学附属第四医院神经内科

通讯作者:车玉琴(Email:lnsycheq@163.com)

2. 一般资料 选择 2010 年 1-12 月在中国医科大学附属第四医院神经内科住院治疗的 69 例急性脑梗死合并颈动脉粥样斑块患者, 男性 35 例, 女性 34 例; 年龄 39~81 岁, 平均(66.37±9.87) 岁。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) 易损性斑块组: 35 例患者, 男 18 例, 女 17 例; 年龄 44~81 岁, 平均(67.44±9.45) 岁; 体质量指数(BMI) 17.83~28.52, 平均 24.16±4.36。(2) 非易损性斑块组: 34 例患者, 男 17 例, 女 17 例; 年龄 39~79 岁, 平均(64.54±10.43) 岁; 体质量指数 17.96~28.71, 平均 24.31±3.52。

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 20 例作为正常对照组(对照组), 男 10 例, 女 10 例; 年龄 37~76 岁, 平均(63.43±10.33) 岁; 体质量指数 17.23~28.34, 平均 24.09±4.01。由表 1 可见, 3 组受试者性别构成比($P=0.991$)、平均年龄($P=0.298$)和体质量指数($P=0.977$)比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

二、研究方法

1. 血清基质金属蛋白酶-9 和白细胞介素-6 检测 脑梗死组和正常对照组受试者分别于入院或入组第 2 天采集清晨空腹肘静脉血 3 ml, 离心后置 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)检测血清 MMP-9 和 IL-6 水平, 试剂盒购自美国 R&D 公司, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

2. 颈动脉超声检测及分组 采用荷兰 Philips 公司生产的 PHILIP SiE-33 型彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率为 5~10 mHz 线阵探头, 探查深度 4 cm。按照颈部血管常规检查方法, 于双侧颈内、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(分叉下方)、颈总动脉球部(分叉部)、颈内动脉近端(分叉上方), 以及椎动脉颈段(V1 段)、椎间段(V2 段)、枕段(V3 段)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 ≥ 1.50 mm 定义为粥样斑块。参照 Mathiesen 等^[2]B 型超声检查结果和分类标准定义颈动脉粥样斑块, 其中软斑块和混合斑块定义为易损性斑块; 硬斑块为非易损性斑块。

3. 统计分析方法 所有检测数据均采用 SPSS 10.0 软件进行计算与分析。计量资料以均数±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, 方差齐者选用 LSD-*t* 检验, 方差不齐者行 Dunnett-*t* 检验; MMP-9 与 IL-6 表达的相关性, 采用单因素直线相关分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 行 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

表 2 显示, 急性脑梗死合并颈动脉粥样斑块患者血清 MMP-9 和 IL-6 水平均高于正常对照组($P=0.000$); 而易损性斑块组高于非易损性斑块组和正常对照组(均 $P=0.000$)。直线相关分析显示, 血清 MMP-9 和 IL-6 表达水平与粥样斑块易损性呈正相关关系($r=0.836, P=0.043$)。

讨 论

本组观察结果显示, 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关系。MMP-9 又称明胶酶 B, 是基质金属蛋白酶类

表 1 各组受试者基线资料的比较

Table 1. Baseline data of control group, vulnerable plaque group and unvulnerable plaque group

组别	例数	性别 例(%)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s$)
		男	女		
对照组	20	10(50.00)	10(50.00)	63.43±10.33	24.09±4.01
非易损性斑块组	34	17(50.00)	17(50.00)	64.54±10.43	24.31±3.52
易损性斑块组	35	18(51.43)	17(48.57)	67.44±9.45	24.16±4.36
F 或 χ^2 值		0.017		1.230	0.020
P 值		0.991		0.298	0.977

注: 各组患者年龄、体质量指数的比较行方差分析; 性别行 χ^2 检验

表 2 各组受试者血清 MMP-9 和 IL-6 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Serum levels of MMP-9 and IL-6 of control group, vulnerable plaque group and unvulnerable plaque group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9(ng/ml)	IL-6(pg/ml)
对照组	20	173.03±72.48	27.28±24.69
非易损性斑块组	34	302.09±101.90	51.68±21.08
易损性斑块组	35	398.64±104.35	80.68±49.52
F 值		29.574	10.032
P 值		0.000	0.000

注: 各组间两两比较, 均 $P=0.000$

(MMPs)家族的重要成员,其作用底物包括Ⅳ型胶原、Ⅴ型胶原、明胶及弹性蛋白等。Ⅴ型胶原为粥样斑块基底膜和纤维帽的重要成分,其降解后可促进血管壁中膜平滑肌细胞向内膜迁移,从而加速动脉粥样硬化进程及斑块破裂^[3]。病理研究证实,MMP-9在人颅内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^[4]。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^[5]。结合以往的研究结果,我们认为血中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。

本研究结果显示,IL-6与动脉粥样硬化斑块的易损性呈正相关关系。大量研究证实,IL-6可激活巨噬细胞分泌单核细胞趋化蛋白,促进单核细胞进入血管内皮参与粥样斑块的形成;刺激血管平滑肌细胞增生和基质降解酶的合成,侵蚀斑块内基质,导致斑块易损破裂^[6]。Patterson等^[7]研究发现,在冠状动脉粥样斑块破裂的部位IL-6表达水平明显升高,他认为观察外周血IL-6变化可预测冠状动脉事件的发生。由于不同性质颈动脉粥样硬化斑患者的血清IL-6表达水平具有差异性^[8],因此该细胞因子可能是预测易损性颈动脉粥样硬化斑块的潜在标志物。IL-6可通过调控MMP-9的表达水平而促进细胞外基质重塑,并参与多种疾病的病理过程^[9-10]。在本研究中,我们通过对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块易损性的研究,发现易损性斑块组患者血清IL-6和MMP-9表达水平均高于正常对照组和非易损性斑块组,而且IL-6和MMP-9表达水平与粥样硬化斑块的易损性呈正相关关系。提示:在

颈动脉粥样硬化的形成和进展过程中,IL-6可能通过提高MMP-9的表达水平而促进粥样斑块中胶原蛋白水解,从而改变斑块的易损性。

参 考 文 献

- [1] Gao S, Wang YJ, Xu AD, et al. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front Neurol*, 2011, 2:6.
- [2] Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study. *Circulation*, 2001, 103: 2171-2175.
- [3] Chen HC, Yang JS. The role of matrix metalloproteinase-9 in cerebral ischemia. *Guo Ji Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2007, 15: 144-147.[陈合成, 杨金升. 基质金属蛋白酶-9在脑缺血中的作用. *国际脑血管病杂志*, 2007, 15:144-147.]
- [4] Li Y, Sun RH, Xiao L, et al. Influence of MMP-9 and NF- κ B on the stability of intracranial atherosclerotic plaques in human. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 26:396-398.[李毅, 孙瑞红, 肖玲, 等. MMP-9及NF- κ B对人颅内动脉粥样硬化斑块稳定性的影响. *中风与神经疾病杂志*, 2009, 26:396-398.]
- [5] Lemaitre V, Kim HE, Forney - Prescott M, et al. Transgenic expression of matrix metalloproteinase - 9 modulates collagen deposition in a mouse model of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2009, 205:107-112.
- [6] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*, 2011, 12:204-212.
- [7] Patterson CC, Smith AE, Yarnell JW, et al. The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: the caerphilly study. *Atherosclerosis*, 2010, 209:551-557.
- [8] Yamagami H, Kitaqawa K, Nagai Y, et al. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke*, 2004, 35:677-681.
- [9] Sakata K, Hamaoka K, Ozawa S, et al. Matrix metalloproteinase-9 in vascular lesions and endothelial regulation in Kawasaki disease. *Circ J*, 2010, 74:1670-1675.
- [10] Chew MM, Gan SY, Khoo AS, et al. Interleukins, laminin and Epstein - Barr virus latent membrane protein 1 (EBV LMP1) promote metastatic phenotype in nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*, 2010, 10:574.

(收稿日期:2012-01-31)

中华医学会神经外科分会第11次全国学术大会征文通知

由中华医学会、中华医学会神经外科分会主办,浙江省医学会和浙江大学附属医院承办的中华医学会神经外科分会第11次全国学术大会将于2012年10月11-14日在浙江省杭州市举行。本次会议是神经外科分会第六届委员会组织召开的第1次全国学术大会,欢迎全国的神经外科和相关学科同仁参会。

1. 征文内容 神经外科各领域的临床和基础研究成果。

2. 征文要求 尚未在国内公开刊物上发表的论文(综述类文章除外)摘要一份,约800字,包括目的、方法、结果和结论。

3. 投稿方式 大会只接收网上投稿(大会网站:www.cnsmeeting.org),恕不接受电子邮件投稿。凡首次登陆大会网站的参会人员,请先注册新用户名并填写个人信息,然后再进行投稿;已经进行过用户名注册(参加过2010年济南年会、2011年天津年会)的参会人员,请直接使用原来的用户名和密码登陆。

4. 投稿截止时间 2012年7月31日。

5. 联系方式 中华医学会学术会务部陈晨。联系电话:(010)85158148。Email:chenchen@cma.org.cn。